

ANNEE : 2016

N°

MÉMOIRE

du DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES de PHARMACIE HOSPITALIERE

soutenu le 14 décembre 2016 par

Jean-Baptiste DELMOTTE

pour l'obtention du DIPLÔME D'ÉTAT de
DOCTEUR EN PHARMACIE

**Neurotoxicité de l'oxaliplatine :
de l'exploration clinique à la prise en charge
éducative de la neuropathie.**

JURY :

Président : Monsieur le Professeur François Coudoré

Membres : Monsieur le Professeur Robert Farinotti

Madame le Docteur France Massicot

Madame le Docteur Hélène Beaussier

Madame le Docteur Audrey Decottignies

Remerciements

Je tiens à remercier en premier lieu mon directeur de thèse, le Professeur **François Coudoré** pour son encadrement et son soutien tout au long de ce travail. Je lui suis profondément reconnaissant pour sa disponibilité, sa patience et pour tout le temps qu'il m'a consacré pour amener ce travail jusqu'à son terme.

J'adresse de sincères remerciements au Docteur **France Massicot**, qui, à l'initiative du projet, m'a guidé dans la réalisation du travail de recherche. Je lui suis fort reconnaissant pour son écoute, son investissement, et pour m'avoir accompagné dans ce passionnant travail depuis mon Master 2.

Je souhaite exprimer toute ma gratitude au Professeur **Robert Farinotti** qui nous a donné le goût de la pharmacie clinique à travers ses cours et m'a guidé dans la réalisation de mon Internat en Pharmacie. Merci d'avoir accepté de participer au Jury de ce mémoire de DES de Pharmacie Hospitalière.

Je remercie vivement le Docteur **Hélène Beaussier** qui m'a offert l'opportunité de m'investir dans un projet passionnant. Son grand professionnalisme tant sur le plan scientifique que managérial constitue un exemple à observer pour accomplir au mieux le métier de pharmacien hospitalier.

Je remercie chaleureusement le Docteur **Audrey Decottignies** qui m'a invité à participer au développement de son programme d'éducation thérapeutique. J'admire ses qualités humaines, ses compétences professionnelles et son dynamisme au quotidien.

Je suis reconnaissant envers le Professeur **Olivier Laprêvote** qui m'a accueilli un an dans son laboratoire de spectrométrie de masse à la faculté de Pharmacie de l'Université Paris Descartes et je remercie le Docteur **Nicolas Auzeil** qui m'a initié à la rigueur scientifique.

J'adresse également mes remerciements au Professeur **Claude Dubray** ainsi qu'à Vincent Leray du CHU de Clermont-Ferrand (Centre d'Investigation Clinique INSERM CIC-501) pour l'expertise qu'ils ont apportée au service de ce travail.

Je remercie les **oncologues** et les **infirmières** pour le rôle capital qu'ils ont joué dans la réalisation du travail : les oncologues de l'hôpital Saint Joseph : le Professeur Eric Raymond, les Docteurs Nabil Baba Hamed, Imène Chaiba, Gaël Deplanque, Michel Gatineau, Francesco Savinelli, Lionel Staudacher, Robert Sverdin, ainsi que ceux de l'hôpital Antoine Bécclère, les Docteurs

Neurotoxicité de l'oxaliplatine : de l'exploration clinique à la prise en charge éducative de la neuropathie.

Sophie Barthier et Lysiane Marthey. Je remercie les attachés de recherche clinique de l'hôpital Paris Saint Joseph qui m'ont aidé dans la conception de l'étude et plus particulièrement **Meyada Benkacimi, Lynda Bendjemar et Aymeric Le Neindre** qui ont assuré la continuité du projet de recherche clinique pendant mes absences.

Je remercie aussi **Mihary Andriamamonjy** pour son rôle dans l'étude annexe, étude dont les résultats ont fait l'objet d'une publication en 2016 dans *Journal of Clinical Neurophysiology*.

Enfin, je remercie toutes les personnes que j'ai rencontrées pendant mon Internat, pharmaciens, co-internes et préparateurs. J'ai construit mon Internat avec eux et je poursuis mon parcours professionnel grâce à tout ce qu'ils m'ont transmis.

Pour terminer, j'adresse mes plus intimes remerciements

A toute ma famille, et tout particulièrement mon père, toujours présent en toutes circonstances pour me venir en soutien. Merci de m'avoir initié dès mon plus jeune âge à la Science et de m'avoir donné goût à la recherche.

A mon épouse qui a bouleversé ma vie. Je serai toujours admiratif de ses qualités et sans cesse émerveillé par la richesse de ses origines culturelles. C'est tous les jours un bonheur de marcher ensemble sur un même chemin.

A ma mère,
qui depuis son départ,
habite chacune de mes pensées.

Je te dédie ce travail.

Sommaire

Table des illustrations	8
Abréviations	12
PREAMBULE	14
PARTIE INTRODUCTIVE	16
1. L'oxaliplatine	17
1.1. Présentation de l'oxaliplatine	17
1.2. Neurotoxicité de l'oxaliplatine	23
2. L'étude de la neuropathie en recherche clinique	32
2.1. Définitions et bases réglementaires de la recherche clinique	32
2.2. Matériels et méthodes employés pour étudier la neuropathie à l'oxaliplatine	33
3. L'éducation thérapeutique pour le patient neuropathique	38
3.1. Définition de l'éducation thérapeutique du patient	38
3.2. L'ETP en cancérologie et le projet IMMPaCT	39
<i>Enoncé de la problématique</i>	40
PARTIE EXPERIMENTALE	42
1. Etude clinique LIPIDOXA	43
1.1. Méthodologie de l'étude clinique LIPIDOXA	43
1.2. Description de la population de l'étude LIPIDOXA	55
1.3. Etude annexe : comparaison des seuils de sensibilité thermique au niveau de deux régions de la main	72
1.4. Discussion générale de l'étude LIPIDOXA	80
2. Elaboration d'une séance d'éducation thérapeutique <i>neurotoxicité aux anticancéreux</i>	87
2.1. Conception de la séance	87
2.2. Description de la séance	89
2.3. Discussion	92
3. Lien entre les deux travaux	95
3.1. Relations avec le patient	95

3.2.	Relation avec le personnel médical et paramédical.....	96
3.3.	Relations et collaborations extérieures.....	97
CONCLUSION	98
Bibliographie	100
Annexes	107

Table des illustrations

Table des figures

Figure 1 Dérivés du platine utilisés en thérapeutique en 2016.	18
Figure 2 Le pharmacophore des trois dérivés du platine utilisé en France.	18
Figure 3 Bioactivation de l'oxaliplatine.	19
Figure 4 Mécanisme de formation des adduits d'oxaliplatine sur l'ADN.	19
Figure 5 Hypothèse du mécanisme physiopathologique d'induction des douleurs neuropathiques par l'oxaliplatine.	25
Figure 6 Intensité de la perception des différents stimuli thermiques.	34
Figure 7 Le Thermotest et l'interface graphique du logiciel pilotant l'appareil (SENSELab). ..	46
Figure 8 Schéma de la thermode.	46
Figure 9 Les deux méthodes de détermination des seuils de sensibilité avec le Thermotest..	47
Figure 10 Enregistrement typique des seuils de sensibilité au froid puis au chaud au niveau du pouce droit chez un volontaire sain. <i>D'après Fruhstorfer, et al., 1976</i>	48
Figure 11 Résumé des caractéristiques du test.	50
Figure 12 Configuration des mesures du Thermotest.	51
Figure 13 Les filaments de von Frey.	52
Figure 14 Evolution de l'effectif de la population dans l'étude.	56
Figure 15 Moyennes des doses cumulées d'oxaliplatine selon le grade de neuropathie à 6 mois.	57
Figure 16 Evolution des seuils de détection thermique pour l'ensemble de la population de l'étude.	61
Figure 17 Evolution des seuils de détection thermique selon la durée du traitement.	62
Figure 18 Evolution des seuils de détection thermique selon le grade de neuropathie.	63
Figure 19 Evolution des seuils de détection thermique selon la cinétique d'adaptation posologique.	64
Figure 20 Evolution des scores de sensibilité tactile au test du von Frey pour l'ensemble de la population.	66

Figure 21 Evolution des scores de sensibilité tactile au test du von Frey selon la durée du traitement.	67
Figure 22 Evolution des scores de sensibilité tactile au test du von Frey selon le grade de neuropathie.....	67
Figure 23 Evolution des scores de sensibilité tactile au test du von Frey selon la cinétique d'adaptation posologique.	68
Figure 24 Evolution des seuils de douleur thermique pour l'ensemble de la population de l'étude.	69
Figure 25 Evolution des seuils de douleur thermique selon le grade de neuropathie.	69
Figure 26 Evolution des seuils de douleur thermique selon la cinétique d'adaptation posologique.....	70

Table des tableaux

Tableau 1 Protocoles de chimiothérapies à base d'oxaliplatine.....	22
Tableau 2 Organisation de la recherche clinique en France : les trois catégories de recherches sur l'être humain.....	32
Tableau 3 Critères d'éligibilité à l'essai clinique LIPIDOXA.	43
Tableau 4 Caractéristiques de la population de l'étude LIPIDOXA	55
Tableau 5 Contingence croisant l'adaptation posologique avec le grade de NPIO.	58
Tableau 6 Contingence croisant le stade du cancer avec le grade de NPIO d'une part et l'adaptation posologique d'autre part.	59
Tableau 7 Contingence croisant l'âge avec le grade de NPIO d'une part et l'adaptation posologique d'autre part.....	59
Tableau 8 Contingence croisant l'IMC avec le grade de NPIO d'une part et l'adaptation posologique d'autre part.....	60
Tableau 9 Contingence croisant le genre avec le grade de NPIO d'une part et l'adaptation posologique d'autre part.....	60
Tableau 10 Proportion de patients ayant un score positif au questionnaire NPSI.	71

Table des Annexes

Annexe 1 : Lettre d'information au patient.....	107
Annexe 2 : Discours au patient pour réaliser le Thermotest.....	110
Annexe 3 : Questionnaire NPSI.....	112
Annexe 4 : Outils d'éducation thérapeutique : cartes « ressentis »	114
Annexe 5 : Outils d'éducation thérapeutique : cartes de Barrows	117
Annexe 6 : Outils d'éducation thérapeutique : Dépliant de présentation.....	120
Annexe 7 : Résumés des communications écrites	121

Abréviations

ALA	Acide Alpha-Linolénique
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ARN	Acide RiboNucléique
ANSM	Agence Nationale du Médicament
AQUARE	Association pour la Qualité, la Recherche et l'Enseignement à Saint Joseph
ARC	Attaché de Recherche Clinique
CDT	Cold Detection Threshold, <i>seuil de détection au froid</i>
CRF	Case Report Form
CRC	Centre de Recherche Clinique
CMR1	Cold and Menthol Receptor 1
CPP	Comité de Protection des Personnes
CPT	Cold Pain Threshold, <i>seuil de douleur au froid</i>
DACH	DiAminoCycloHexane
DGOS	Direction Générale de l'Organisation des Soins
EPA	Acide EicosaPentaénoïque
DHA	Acide DocosaHexaénoïque
ETP	Education Thérapeutique du Patient
ESI	ElectroSpray Ionization
ESCP	European Society of Clinical Pharmacy
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
GERCOR	Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie
GHPSJ	Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph
HPT	Heat Pain Threshold, <i>seuil de douleur au chaud</i>
HUPS	Hôpitaux Universitaires Paris Sud

IMMPaCT	Impact de la Maladie, des Médicaments chez les Patients sous ChimioThérapie
IL-6	InterLeukine 6
INCa	Institut National du Cancer
LIF	Leukemia Inhibitory Factor
MDA	Malondialdéhyde
NCI-CTCAE	National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events
NGF	Nerve Growth Factor
NPF	Neuropathies à Petites Fibres
NPIO	Neuropathie Périphérique Induite par l'Oxaliplatine
NPSI	Neuropathic Pain Symptom Inventory
QLQ-CIPN20	Quality of Life Questionnaire to assess Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy, 20 questions
QST	Quantitative Sensory Testing
RBM	Recherches BioMédicales
RNI	Recherches non interventionnelles
RSC	Recherches portant sur les Soins Courants
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SEM	Standard Error of the Mean
SHAM	Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles
TRPM8	Transient Receptor Potential Melastin 8
TNF- α	Tumor Necrosis Factor alpha
TNS	Total Neuropathy Score
WDT	Warm Detection Threshold, <i>seuil de détection au chaud</i>

PREAMBULE

La recherche en cancérologie jouit d'un fort dynamisme : en l'espace d'un demi-siècle, des progrès considérables ont été réalisés, aussi bien dans l'amélioration de l'efficacité des traitements que dans le dépistage du cancer. Néanmoins, la prise en charge demeure toujours très lourde et la survenue d'effets indésirables sérieux sous traitement reste préoccupante aussi bien pour le patient que pour ses proches. Aussi, un des enjeux actuels de la recherche en cancérologie est de développer des prises en charge aussi efficaces que celles existantes mais mieux tolérées.

L'oxaliplatine est un anticancéreux couramment employé en oncologie, son efficacité étant reconnue en première intention dans le traitement de nombreux cancers gastro-intestinaux. Cependant, son utilisation est limitée par ses effets neurotoxiques. L'oxaliplatine provoque des neuropathies pouvant être invalidantes et présentant un impact négatif sur la qualité de vie.

L'exploration de la physiopathologie de cette neuropathie fait l'objet de nombreux travaux de recherche. Il est reconnu que celle-ci est multifactorielle, mettant en jeu des mécanismes de nature variée. Parmi eux, le rôle du stress oxydant a été décrit par l'équipe du Professeur Olivier Laprévotte (Laboratoire de Chimie – Toxicologie Analytique et Cellulaire, CNRS - UMR 8638) qui a étudié les effets de l'oxaliplatine chez la souris et sur des cultures cellulaires. Suite à ces observations, nous proposons de rechercher chez l'homme ces manifestations biologiques précédemment mises en évidence *in vitro* et de les corrélérer aux manifestations cliniques des patients traités. A cet effet, nous conduisons une étude translationnelle clinico-biologique à l'hôpital Paris Saint Joseph, en collaboration avec la faculté de Pharmacie de l'Université Paris Descartes. Il s'agit de l'étude LIPIDOXA. L'enjeu de cette étude est de mieux comprendre les rôles du stress oxydant et de la perturbation du métabolisme lipidique dans la genèse de cette neuropathie.

Les avancées récentes sur les traitements et la reconsidération de la maladie cancéreuse en maladie chronique ont permis l'essor de l'Education Thérapeutique du Patient (ETP) en oncologie. Dans ce contexte, les Hôpitaux Universitaires Paris Sud (HUPS) ont développé le programme d'ETP IMMPaCT : *Impact de la Maladie, des Médicaments chez les Patients sous ChimioThérapie*. Le programme propose aux adultes atteints de cancer, différentes séances autour de la fatigue, de l'activité physique adaptée, des troubles digestifs et hématologiques. Ce programme bénéficie d'une dynamique forte et s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue. Pour répondre à un besoin éducatif émanant aussi bien des patients que des soignants, il a été décidé d'enrichir ce programme d'une séance neurotoxicité des anticancéreux.

Neurotoxicité de l'oxaliplatine : de l'exploration clinique à la prise en charge éducative de la neuropathie.

Le mémoire suit la progression suivante : la partie introductive fait état des connaissances scientifiques sur la **molécule d'oxaliplatine**, les modalités de la **recherche clinique** et les bases scientifiques de **l'Education Thérapeutique du Patient**. La partie expérimentale présente les deux travaux notables que j'ai menés pendant mon internat : la **réalisation d'une étude clinique** sur les neuropathies induites par l'oxaliplatine et la conception d'une **séance d'éducation thérapeutique** sur la neurotoxicité des anticancéreux.

Ce travail a pour objet **d'illustrer la démarche du pharmacien clinicien** face à un problème d'ordre **pharmaco-clinique** : s'intéresser et étudier l'effet indésirable d'une molécule par une approche clinico-biologique d'une part et par une approche éducative d'autre part.

PARTIE INTRODUCTIVE

*Etat de la littérature scientifique
et contexte des travaux.*

1. L'oxaliplatine

1.1. Présentation de l'oxaliplatine

1.1.1. Chimie de la molécule

L'**oxaliplatine** est un anticancéreux appartenant à la classe pharmacologique des dérivés du platine. C'est un médicament couramment utilisé en oncologie, son efficacité est reconnue en **première ligne** dans le **traitement adjuvant** et dans le **traitement des formes métastatiques** de nombreux **cancers gastro-intestinaux** [1].

Les propriétés anti-tumorales des dérivés du platine sont étudiées depuis près de cinquante ans [2]. Dans les années 1960, l'équipe de Barnett Rosenberg (Université du Michigan, Etats-Unis) découvre les propriétés antimitotiques du platine oxydé en observant une inhibition de la division cellulaire d'*Escherichia coli* dans un bain d'électrolyse équipé d'électrodes de platine [3]. Il s'avère que ce composé était déjà connu des chimistes depuis le XIXe siècle sous le nom de chlorure de Peyrone, renommé par la suite cisplatine ou *cis*-diamminedichloroplatinum(II) [4]. Quelques années plus tard, son activité antinéoplasique est mise en évidence chez des souris atteintes de sarcomes et de leucémies [2]. Les premiers essais cliniques ont débuté en 1971 et le **cisplatine** reçut l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement du **cancer des testicules et du cancer de l'ovaire** en 1978 (Etats-Unis) et en **1979** (Europe) [5]. Depuis, environ 3 000 dérivés du platine ont été synthétisés mais seulement une quinzaine firent l'objet de développement clinique [6]. La recherche de nouveaux dérivés du platine a permis de développer des composés au moins aussi efficaces mais de meilleure tolérance (moins neurotoxiques et moins ototoxiques) dits de deuxième génération comme le carboplatine ou le nedaplatine [7], [8]. Puis, l'émergence de résistance croisée entre ces deux derniers composés a conduit au développement de **l'oxaliplatine**, du lobaplatine et de l'heptaplatine considérés comme des produits de **troisième génération**. L'oxaliplatine présente une résistance croisée limitée avec le cisplatine [9]. Aujourd'hui, six dérivés du platine sont utilisés en thérapeutique (figure 1) [8]. Cisplatine et carboplatine sont utilisés dans le monde entier, l'oxaliplatine n'est disponible que dans un nombre restreint de pays dont la France, le nedaplatine, le lobaplatine et l'heptaplatine ne sont disponibles que dans certains pays d'Asie [8], [10].

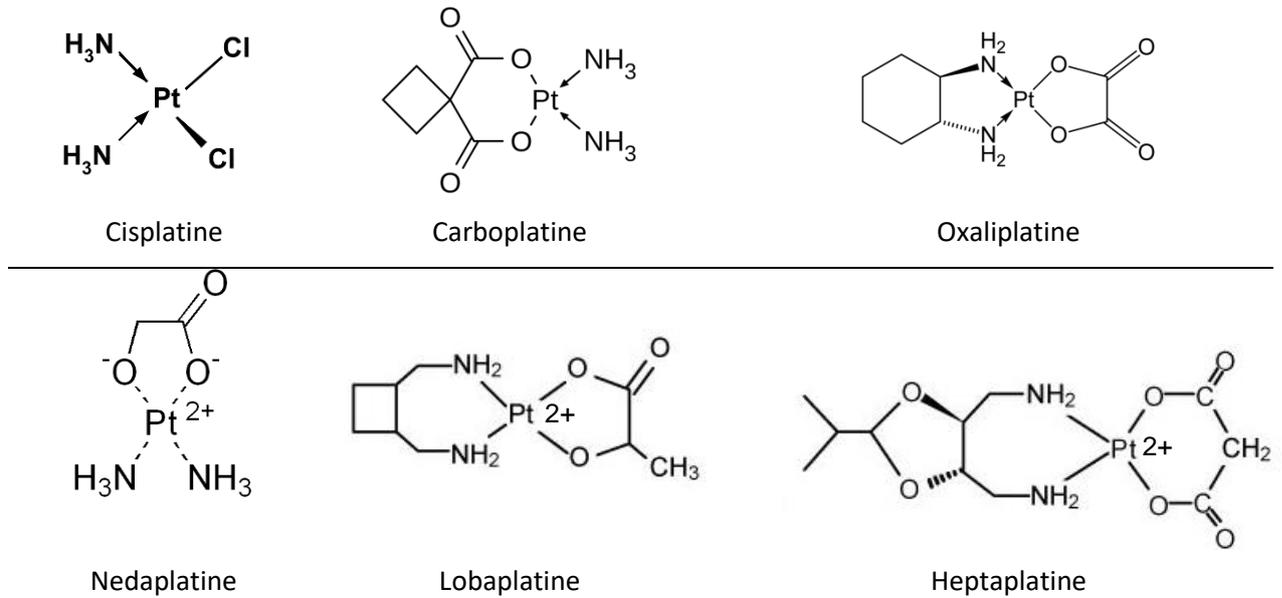


Figure 1 | Dérivés du platine utilisés en thérapeutique en 2016.

La molécule est carrée et centrée sur un atome de platine à l'état d'oxydation +II. Ce dernier est lié à deux ligands échangeables par divers nucléophiles et deux ligands azotés non labiles pour former un complexe. L'ensemble constitue le pharmacophore de la molécule dont la structure tridimensionnelle plane est à l'origine du mécanisme d'action (figure 2). L'oxaliplatine est donc un complexe formé par un groupement oxalate facilement hydrolysable et un groupement diaminocyclohexane (DACH) non labile.

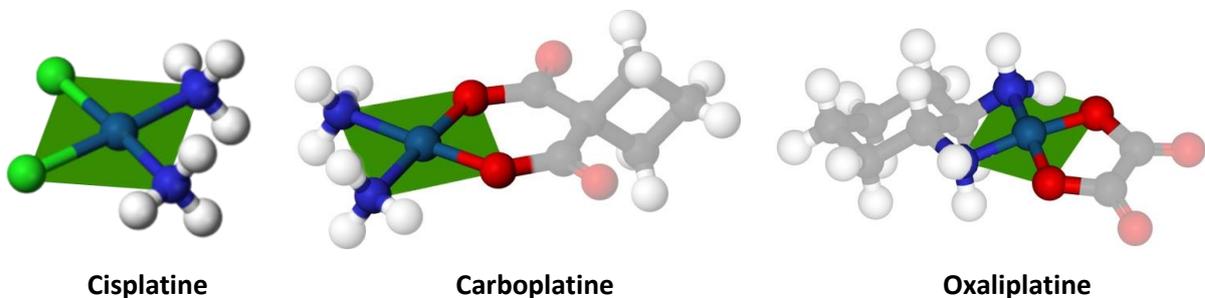


Figure 2 | Le pharmacophore (matérialisé par un carré vert) des trois dérivés du platine utilisé en France. Les quatre ligands et l'atome de platine sont dans le même plan, ils constituent le pharmacophore de la molécule.

1.1.2. Pharmacodynamie et pharmacocinétique

1.1.2.1. Mécanisme d'action

Dans le **plasma**, ce **complexe s'hydrolyse** en oxalate et en un composé électrophile (figure 3) : le trans-diaminocyclohexane monochloro- ou dichloro- ou diaquo-platinum [10]. Ces **molécules électrophiles** hautement réactives **réagissent** avec les groupements aminés des **protéines et des acides nucléiques** (acide désoxyribonucléique (ADN) et acide ribonucléique

(ARN)), aussi, on considère les sels de platine comme des agents **alkylants** [11]. Au niveau de l'ADN, la liaison avec l'atome de platine s'établit à la position N7 de deux guanines contiguës (GG), d'une adénine et d'une guanine (AG) ou de deux guanines séparées par un autre nucléotide (GNG). Les adduits sont dits intra-brins lorsque les bases azotées liées à l'atome de platine se situent sur le même brin d'ADN et inter-brins lorsque les bases azotées liées à l'atome de platine sont chacune situées sur un brin différent de l'ADN. Les adduits d'oxaliplatine entraînent par conséquent une distorsion de la double hélice (figure 4), empêchant l'ADN polymérase, l'ARN polymérase et d'autres enzymes affines pour l'ADN de s'y fixer. Les cellules cancéreuses ayant une forte activité de réparation de l'ADN deviennent résistantes au cisplatine [12]. Bien que l'oxaliplatine forme moins d'adduits que le cisplatine en concentration équimolaire, le potentiel cytotoxique de l'oxaliplatine est plus important. Ceci s'explique par l'encombrement stérique plus important et l'hydrophobie du groupement DACH. L'hydrolyse de l'oxaliplatine se traduit également par la perte du groupement oxalate, un toxique qui se trouve libéré dans le plasma. L'activité cytotoxique s'explique par l'inhibition de la réplication de l'ADN, la saturation des capacités de réparation de l'ADN et l'inhibition de la transcription avec comme conséquence un arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose.

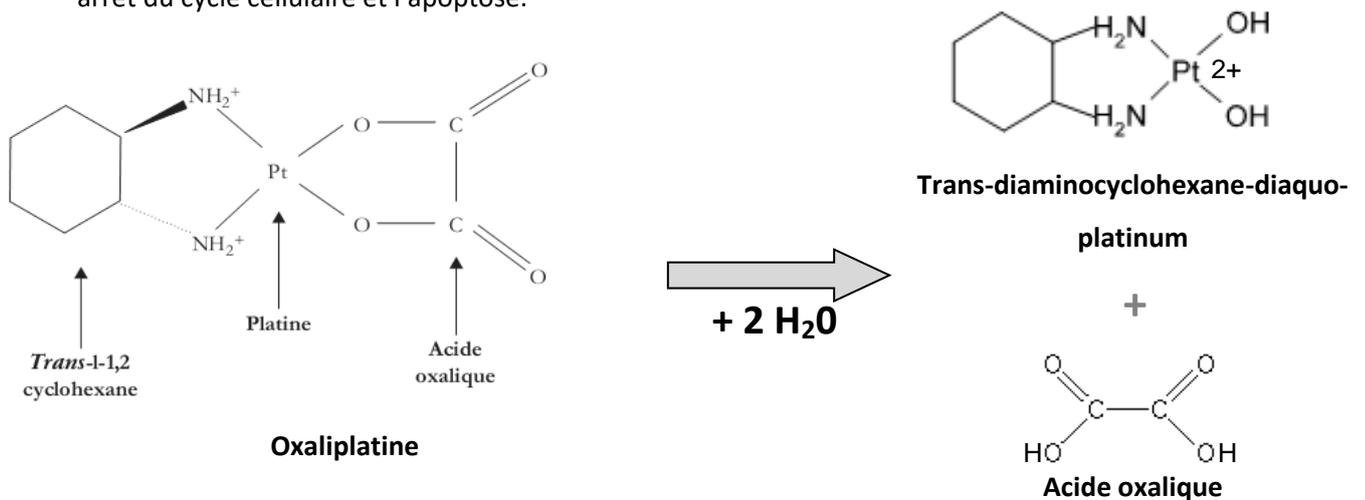


Figure 3 | Bioactivation de l'oxaliplatine.

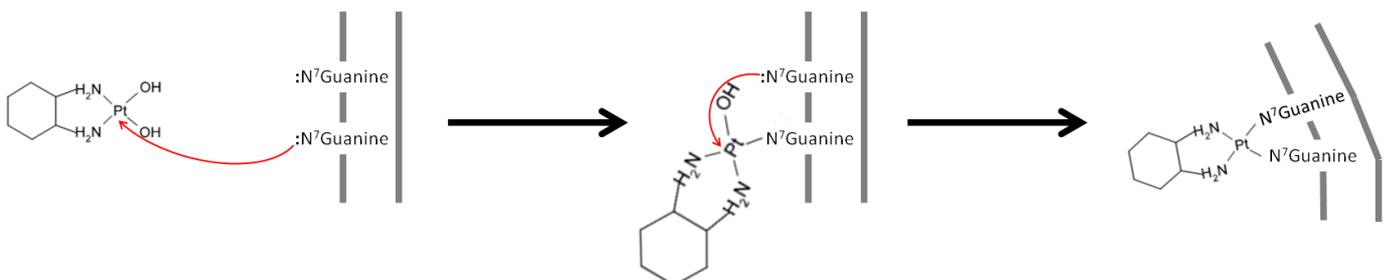


Figure 4 | Mécanisme de formation des adduits d'oxaliplatine sur l'ADN.

D'autres composants de la cellule peuvent être alkylés comme les phospholipides membranaires, l'ARN, l'ADN mitochondrial ou encore les groupements thiols des protéines. Les **sels de platine** sont également connus pour entretenir le phénomène de **stress oxydant**, dénaturant les molécules biologiques, ce qui aboutit *in fine* au processus d'apoptose. Par ailleurs, il a été montré que l'oxaliplatine induisait directement l'apoptose via l'activation du récepteur purinergique P2X7 [13]. Aussi, le spectre de toxicité de l'oxaliplatine ne se limite pas qu'aux cellules au métabolisme le plus actif ou à celles en division mais toutes peuvent être potentiellement touchées, selon l'affinité de l'oxaliplatine pour tous les tissus.

1.1.2.2. *Eléments de pharmacocinétique*

L'oxaliplatine se **fixe** de façon **importante à l'albumine** et aux gammaglobulines. Cette fixation se fait par l'intermédiaire de groupements soufrés des protéines, et fait intervenir la réactivité des composés [14]. Au terme d'une perfusion de deux heures, 15 % du platine administré est retrouvé dans la circulation systémique, le reste est rapidement distribué dans les tissus. **Aucune biotransformation du cycle diaminocyclohexane (DACH)** médiée par le cytochrome P450 n'a été mise en évidence. Le **platine** est principalement éliminé dans les **urines** : au cinquième jour, environ 54 % de la dose est retrouvée dans les urines et moins de 3 % dans les fèces. L'élimination est triphasique : une phase rapide α ($t_{1/2\alpha} = 26$ min) ; une phase d'élimination plasmatique lente β ($t_{1/2\beta} = 16,8$ h) et une phase d'élimination terminale γ ($t_{1/2\gamma} = 16,3$ jours).

1.1.3. Indications thérapeutiques, efficacité et tolérance

1.1.3.1. *Indications et molécules associées*

L'oxaliplatine occupe une place de choix dans la stratégie thérapeutique de nombreux cancers de la sphère **digestive** et **gynécologique**. Il est aujourd'hui à la base de nombreux protocoles, en association avec des antimétabolites ou des anthracyclines ou encore des inhibiteurs de topoisomérases.

D'après le résumé des caractéristiques du produit (RCP), *l'oxaliplatine, en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et l'acide folinique (AF), est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du côlon au stade III (stade C de Dukes) après résection complète de la tumeur initiale, et dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques* [15]. Ces indications ont été demandées pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché sur la base de trois études pivots de phase III évaluant l'efficacité de l'association oxaliplatine (85 mg/m²) toutes les deux semaines chez des patients atteints d'un cancer colorectal non métastatique (de stades II/B2 et II/C) et métastatique. L'oxaliplatine était proposée en première ligne de traitement dans l'étude EFC2962 comparative, 420 patients métastatiques étaient randomisés entre le 5-FU/AF seul (LV5FU2) et l'association

OXA/5-FU/AF. Dans l'étude comparative trois bras EFC4584, l'oxaliplatine était proposée chez des patients prétraités : 821 patients métastatiques étaient randomisés entre le 5-FU/AF seul, l'oxaliplatine en monothérapie et l'association OXA/5-FU/AF. Les taux de réponses étaient significativement supérieurs pour l'association OXA/5-FU/AF (49 % vs 22 % ; $p = 0,0001$ pour l'étude EFC2962 et 11,1 % vs 0,7 % ; $p < 0,0001$ pour l'étude EFC4584). La survie sans progression (PFS) rapportée au temps jusqu'à progression (TTP) étaient également en faveur de l'association OXA/5-FU/AF. Enfin, dans l'étude contrôlée MOSAÏC EFC3313, 2 246 patients non métastatiques étaient randomisés (stade II/B2 et stade III/C) entre le 5 FU/AF seul et l'association OXA/5-FU/AF. Le pourcentage de survie à trois ans était supérieur dans le groupe OXA/5-FU/AF (78,7 % vs 73,3 % ; $p = 0,0008$) [15].

Depuis sa mise sur le marché européen en 2001, l'utilisation de l'oxaliplatine s'est étendue à d'autres cancers et il est désormais employé en association avec d'autres cytotoxiques. Le tableau 1 dresse une liste des principales associations de cytotoxiques réalisées avec l'oxaliplatine. Il convient de préciser que cette liste n'est pas exhaustive et que l'utilisation de ces associations (parfois en dehors du cadre légal de l'AMM) repose sur des recommandations internationales de sociétés savantes.

L'oxaliplatine est conditionné dans des flacons sous la forme d'une solution limpide et incolore dosée à 5 mg/mL. La reconstitution est extemporanée dans des poches de 250 à 500 mL de glucose 5%, seul sans autre principe actif associé dans la même poche. Ce médicament est administré par perfusion intraveineuse de deux ou quatre heures.

PROTOCOLE	Anticancéreux en association à l'oxaliplatine	Posologie de l'oxaliplatine	Indications	Durée d'un cycle (jours)	Réf
EOX	Capécitabine + Epirubicine	130 mg/m ² dans 500mL de G5 sur 2h00	Estomac	21	[16]
FOLFIRINOX	5-FU et folinate de Ca + Irinotecan	85 mg/m ² dans 250mL de G5 sur 2h00	Pancréas Colon / Rectum métastatique	14	[17], [18]
FOLFOX	5-FU et folinate de Ca	85 mg/m ² dans 250mL de G5 sur 2h00	Colon / Rectum métastatique ou non	14	[19]
FOLFOX - AVASTIN	5-FU et folinate de Ca + Bevacizumab	85 mg/m ² dans 250mL de G5 sur 2h00	Colon / Rectum métastatique	14	[20]
FOLFOX - VECTIBIX	5-FU et folinate de Ca + Panitumumab	85 mg/m ² dans 250mL de G5 sur 2h00	Colon / Rectum métastatique	14	[21]
FOLFOX - ERBITUX	5-FU et folinate de Ca + Cetuximab	85 mg/m ² dans 250mL de G5 sur 2h00	Colon / Rectum métastatique	14	[22]
GEMOX	Gemcitabine	100 mg/m ² dans 250mL de G5 sur 2h00	Canaux biliaires / Pancréas métastatique	14	[23]
XELOX	Capecitabine	130 mg/m ² dans 250mL de G5 sur 2h00	Colon / Rectum métastatique	21	[24]

Tableau 1 | Protocoles de chimiothérapies à base d'oxaliplatine.

1.1.3.2. Profil de toxicité de l'oxaliplatine

Appartenant à la classe des cytotoxiques, l'oxaliplatine possède naturellement un profil de tolérance relativement médiocre avec une **toxicité hématologique, gastro-intestinale, cutanée, hépatique et neurologique** de prévalences supérieures à 10 % [15]. L'une des toxicités les plus remarquables de l'oxaliplatine est sa neurotoxicité périphérique.

La Neuropathie Périphérique Induite par l'Oxaliplatine (NPIO) est bien spécifique et se caractérise par une neuropathie sensitive périphérique douloureuse tout à fait typique avec des manifestations neuromusculaires. Son expression clinique est à la fois aiguë, les signes régressant spontanément entre chaque cycle, et chronique d'installation progressive tout au long de la cure d'oxaliplatine [25], [26]. Si celle-ci devient préoccupante, elle peut constituer une limite pour la poursuite du traitement. Parmi les organoplatines, le **cisplatine** présente une **neurotoxicité**

chronique mais sans manifestations aiguës alors que le **carboplatine** est quant à lui **peu neurotoxique** [27].

1.2. Neurotoxicité de l'oxaliplatine

1.2.1. Expression clinique des neuropathies périphériques

La **neuropathie aiguë** est un effet indésirable **propre à l'oxaliplatine** puisqu'elle n'est pas retrouvée chez les autres dérivés du platine. Observée chez 95 % des patients, cet effet indésirable survient de façon **quasi constante** après administration. Elle se manifeste par des **paresthésies, dysesthésies** et des **allodynies** dans les mains ou sur le visage **à la suite d'une exposition au froid**. Le seuil de douleur au froid est abaissé : les patients ressentent une vive douleur en touchant des objets rafraichis. Ces symptômes sont **réversibles** et spontanément résolutifs entre chaque cycle. La neuropathie ne perdure que quelques jours, cependant, l'intensité et la durée des signes augmentent tout au long de la cure d'oxaliplatine, au fur et à mesure des cycles [25]. En revanche, la **neuropathie chronique** n'est **pas spécifique** de l'oxaliplatine, en effet, elle concerne également le cisplatine et à moindre mesure le carboplatine. Les symptômes se manifestent au niveau des membres par des **dysesthésies, hypoesthésies** et **déficiences fonctionnelles persistants** entre chaque cycle. Cette neuropathie chronique s'installe de façon progressive au cours du traitement mais n'affecte pas tous les patients [25], [26]. Les manifestations neurologiques peuvent être invalidantes et présentent un réel impact négatif sur la qualité de vie [28].

1.2.2. Physiopathologie de la neuropathie sous oxaliplatine

La physiopathologie du développement des neuropathies sous oxaliplatine n'est pas encore bien comprise. Nombreux sont les travaux traitant de l'exploration des mécanismes cellulaires de cette neurotoxicité mais aucune hypothèse étudiée ne parvient à l'expliquer totalement. Il est désormais reconnu que ces mécanismes sont multifactoriels et aboutissent conjointement à l'expression clinique que l'on connaît. Schématiquement, la **neurotoxicité aiguë** est d'ordre **fonctionnel**, alors que la toxicité **chronique** est à la fois **fonctionnelle et organique** avec une altération morphologique des neurones. En revanche, les zones où l'oxaliplatine exerce préférentiellement sa toxicité sont bien identifiées, en effet, **cette molécule s'accumule au niveau des ganglions des racines dorsales** [29].

L'allodynie aiguë au froid s'expliquerait par des dysfonctionnements fonctionnels de certains canaux ioniques et récepteurs transmembranaires, le tout se traduisant par une modification de

l'excitabilité neuronale [30]. Les **canaux sodiques Na_v1.6** et **Na_v1.9** semblent jouer un rôle central dans le développement de l'allodynie au froid. Ainsi, en altérant les courants sodiques, l'oxaliplatine potentialise le signal de sensation de froid [31]–[33]. De même, il a été montré que l'oxaliplatine atténuait le courant potassique en modulant les **canaux K⁺ voltage-dépendant de type K_v2.2** [34], [35]. Enfin, de plus en plus d'équipes s'intéressent désormais à l'effet de l'oxaliplatine sur la protéine **Transient Receptor Potential Melastin 8** (TRPM8), également appelée cold and menthol receptor 1 (CMR1). Il s'agit d'un homotétramère formant un pore non sélectif aux cations essentiellement exprimée par les neurones sensitifs et plus particulièrement les neurones des racines des ganglions dorsaux. TRPM8 joue un rôle important dans la perception du froid, en effet, des souris déficientes pour cette protéine éprouvent des difficultés à discriminer le chaud du froid et à ressentir la sensation de froid pour des températures supérieures à +10 °C [36]. Son activation par le froid ou certains agonistes comme le menthol entraîne une entrée de calcium dans la cellule et à moindre mesure de sodium aboutissant à une dépolarisation et à la génération d'un potentiel d'action [37]. L'équipe de Kawashiri a montré que l'oxaliplatine et les ions oxalates augmentaient l'expression membranaire de TRPM8 dans des cultures neuronales de racines de ganglions dorsaux murins. Des antagonistes de TRPM8, comme la capsazepine, inhibent l'allodynie au froid induite par l'oxaliplatine [38], [39]. Ces observations suggèrent que l'oxaliplatine sensibilise l'organisme au froid en potentialisant l'expression des récepteurs TRPM8.

Par ailleurs, l'oxaliplatine provoque des **altérations morphologiques** des cellules nerveuses, ce qui est responsable de l'installation de la **neuropathie chronique**. Au niveau anatomique, l'oxaliplatine réduit la densité en fibres nerveuses intra-épidermiques [40]. Ces fibres sont les terminaisons nerveuses libres des fibres sensibles peu myélinisées de type Delta et non myélinisées de type C qui finissent leur trajet dans l'épiderme. Il est désormais clairement démontré que la **perte en fibres nerveuses intra-épidermiques** sous traitement par oxaliplatine est à l'origine de la neuropathie douloureuse et de la perte de sensibilité [41], [42]. Cependant, la maladie cancéreuse elle-même prédispose à cette altération morphologique. En effet, la densité en fibres nerveuses intra-épidermique peut être considérablement réduite chez le patient atteint de cancer, même avant le début de la chimiothérapie par oxaliplatine [43]. Il existe alors une neuropathie infraclinique qui n'est pas objectivable par les signes cliniques [44]. Au niveau cellulaire, la neurotoxicité se manifeste par une inhibition de la croissance dendritique et axonale [45], par des dommages au niveau des corps cellulaires et du noyau [46], ainsi que par l'atrophie d'une sous-population de neurones des racines des ganglions dorsaux [29]. L'oxaliplatine induit un **stress oxydant** et de **l'apoptose**. Plus précisément, une production d'espèces réactives de l'oxygène, de monoxyde d'azote, une peroxydation lipidique et une mitotoxicité ont été mis en

évidence sur des cultures cellulaires de macrophages et de neuroblastomes traités par oxaliplatine [13]. D'autre part, il a été montré que l'oxaliplatine activait de façon concentration-dépendante le **récepteur P2X7**, impliqué dans les voies de mort cellulaire et de dysfonction mitochondriale via l'activation de la caspase-3 (figure 5). Ceci a pour effet de provoquer une libération de cytokines pro-inflammatoires tels que le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α) et l'interleukine-6 (IL-6) mais aussi d'induire la condensation de la chromatine après activation de la caspase-3. Enfin, les auteurs ont montré que des inhibiteurs pharmacologiques du stress oxydant (N-acétylcystéine, ibuprofène et paracétamol) réduisent *in vitro* les effets neurotoxiques de l'oxaliplatine. Cette étude fait suite à la publication de précédents travaux ayant révélé le rôle de P2X7 dans le développement de neuropathies d'origine inflammatoire. En effet, la neurotoxicité induite à l'oxaliplatine n'est plus retrouvée chez des souris knock-out pour le gène du récepteur à P2X7 ou après administration d'antagonistes du récepteur à P2X7 [47], [48].

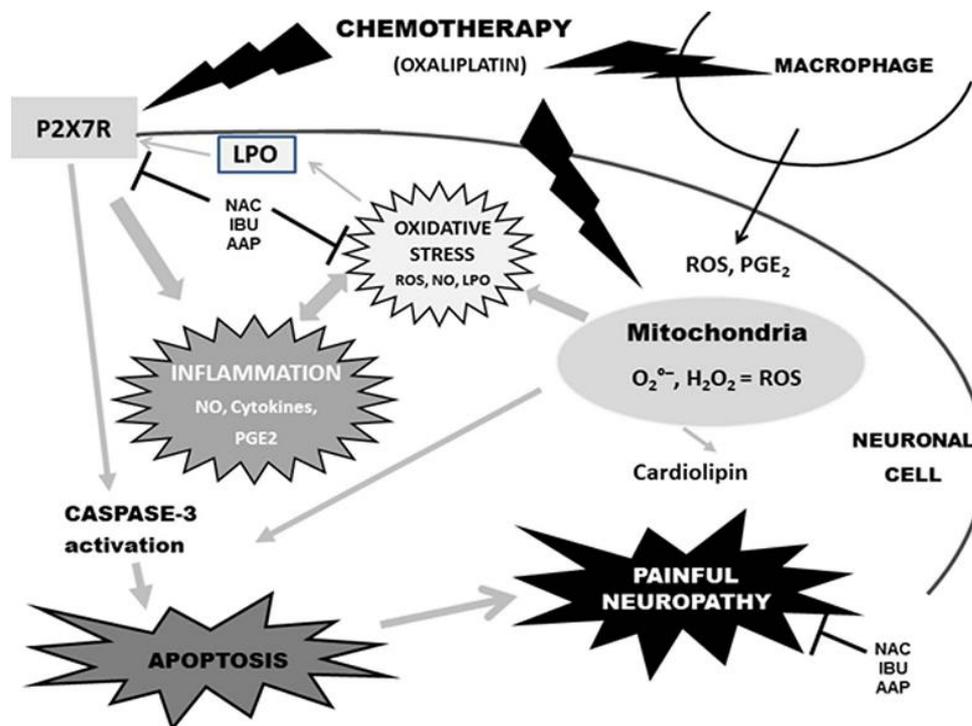


Figure 5 | Hypothèse du mécanisme physiopathologique d'induction des douleurs neuropathiques par l'oxaliplatine. D'après Massicot et al, 2013

Les douleurs neuropathiques induites par l'oxaliplatine semblent médiées par l'activation du récepteur de mort P2X7 et par une toxicité mitochondriale qui induit l'apoptose.

Légende : LPO = lipoxygénation ; AAP = paracétamol ; IBU = ibuprofène ; NAC = N-acétylcystéine

D'autre part, **l'environnement cellulaire** des neurones joue un rôle important dans le développement de la neuropathie. Les cellules de la microglie et les astrocytes potentialisent ainsi

la neurotoxicité de l'oxaliplatine en générant et en entretenant une neuro-inflammation [49], [50].

L'équipe de Sakurai a étudié la neurotoxicité des métabolites de l'oxaliplatine chez le rat et a mis en évidence l'importance du rôle de l'**oxalate** dans l'**allodynie au froid**. En effet, l'administration d'oxalate seul induit une allodynie au froid dans la phase précoce sans altération de la sensibilité aux stimuli mécaniques. A l'inverse, l'administration de **Pt(DACH)Cl₂** seul est responsable d'une **allodynie aux stimuli mécaniques** sans provoquer d'allodynie au froid. La co-administration de sels de calcium ou de magnésium avant celle d'oxaliplatine ou d'oxalate limite l'apparition d'allodynie au froid mais n'a pas d'action sur la prévention de l'allodynie aux stimuli mécaniques [51]. Ainsi, l'utilisation de sels de calcium et de magnésium a été proposée comme traitement préventif de l'allodynie quelques années seulement après sa mise sur le marché [52]. Le mécanisme reposerait sur la capacité de chélation des ions divalents de magnésium et de calcium par l'ion oxalate. En effet, la neuropathie induite par l'oxaliplatine soulève des préoccupations majeures puisqu'elle conduit parfois à l'arrêt d'un traitement qui se révèle être efficace contre la maladie cancéreuse. Aussi, la recherche de prophylaxies contre cette neurotoxicité fait l'objet de nombreuses études.

1.2.3. Prophylaxie des neuropathies

L'expérience acquise par les cliniciens qui manipulent cet anticancéreux ainsi que l'étude des mécanismes neurotoxiques de l'oxaliplatine a permis le développement de différentes stratégies prophylactiques de la NPIO. On peut distinguer trois approches prophylactiques différentes : la **modification de l'administration** de l'oxaliplatine, l'utilisation de médicaments **antalgiques** actifs dans les douleurs neuropathiques ou autres médicaments **neurotropes mais non antalgiques** et enfin l'utilisation **de compléments alimentaires**.

1.2.3.1. Modification de l'administration

La **modification des modalités d'administration de l'oxaliplatine** apparaît comme une pratique efficace et aisée à mettre en œuvre pour réduire les effets indésirables (hématotoxicité, neurotoxicité, hypersensibilité...). En pratique, lorsque la neuropathie se présente sous forme de paresthésies douloureuses transitoires, la **posologie** d'oxaliplatine est généralement **réduite** à 75 mg/m² ou 65 mg/m². En revanche, si ces paresthésies douloureuses sont persistantes entre chaque cycle, alors la suspension ou l'arrêt définitif est envisagé [53]. Par ailleurs, il est recommandé **d'augmenter la durée de perfusion** de l'oxaliplatine à quatre, voire six heures lorsqu'un spasme laryngé survient pendant l'administration. Par ailleurs, au-delà de la modification de la dose et de la vitesse de perfusion, il est possible de jouer sur le **rythme**

d'administration de l'oxaliplatine. En effet, le Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR) préconise de **réduire la durée des cures d'oxaliplatine** pour diminuer l'intensité de la neuropathie chronique. Plusieurs essais cliniques appelés OPTIMOX ont évalué l'efficacité et la tolérance d'un traitement court par oxaliplatine ou de la répétition de plusieurs cures courtes de FOLFOX espacées de périodes prolongées sans oxaliplatine. Il en résulte qu'effectuer un arrêt ou une pause dans l'administration de l'oxaliplatine, méthode appelée *Stop-and-Go*, permet de réduire la prévalence des neuropathies chroniques sans compromettre la survie sans progression et la survie globale [54], [55]. Concrètement, il s'agit d'administrer l'oxaliplatine à la dose de 130 mg/m² en association avec le 5-FU/AF toutes les deux semaines pendant trois mois. L'oxaliplatine est ensuite arrêté et le 5-FU/AF est poursuivi pendant six mois. Enfin, à l'issue de ces neuf mois de traitement, l'oxaliplatine est réintroduit. Comparé au protocole classique FOLFOX (oxaliplatine 85 mg/m² + 5-FU/AF toutes les deux semaines pendant six mois), il en résulte une baisse significative dans la prévalence de la neurotoxicité de grade III sans modification de la durée de survie sans progression [56]. Par ailleurs, certaines études suggèrent qu'administrer l'oxaliplatine à la dose de 100 mg/m² augmente la durée de survie sans progression par comparaison à l'administration de l'oxaliplatine à la dose de 85 mg/m² [57].

1.2.3.2. Chimio prophylaxie

L'administration de **sels de calcium et de magnésium** est une pratique répandue et traditionnellement utilisée pour diminuer les symptômes de la neuropathie aiguë. Selon une étude rétrospective publiée en 2004 sur 161 patients, l'administration d'un gramme de gluconate de calcium et d'un gramme de sulfate de magnésium en intraveineuse lente sur 15 minutes juste avant la perfusion d'oxaliplatine réduit l'incidence et l'intensité des symptômes neurologiques [52]. L'effet prophylactique reposerait sur la chélation des ions calcium et magnésium par l'oxalate libéré lors du métabolisme de l'oxaliplatine [52]. Une autre hypothèse de fonctionnement est l'effet stabilisateur du calcium et du magnésium sur le potentiel de repos des canaux sodiques voltage-dépendant [58], [59]. Toutefois, l'intérêt de cette pratique est sérieusement remis en cause et fait actuellement l'objet d'une vive polémique [60]–[62].

L'observation de modifications électrophysiologiques sous oxaliplatine amène à tester l'effet de molécules neurotropes agissant sur les canaux ioniques sodium voltage-dépendant et potassium voltage-dépendant précédemment décrits. Parmi ces principes actifs, certains ont l'indication comme antalgiques des douleurs neuropathiques. La **venlafaxine** est un antidépresseur appartenant à la classe pharmacologique des inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa). Plusieurs études ont mis en évidence qu'un traitement par venlafaxine 37,5 à 75 mg par jour diminue les symptômes neurologiques [63]–[65]. La **carbamazépine** est un anti-épileptique inhibiteur des canaux sodiques voltage-dépendants

capable d'antagoniser les effets électrophysiologiques de l'oxaliplatine *in vitro* [66]. Cependant, son action préventive n'a pas été clairement démontrée chez l'homme, le problème est lié à l'impossibilité d'administrer ce médicament à des doses neuroprotectrices efficaces sans éprouver les effets indésirables de la carbamazépine [27]. La **gabapentine** est également un anti-épileptique, indiqué dans le traitement des douleurs neuropathiques. C'est un analogue de l'acide gamma amino butirique (GABA) ayant une affinité pour la sous unité $\alpha_2\delta_1$ des canaux calciques voltage-dépendants. Dans une étude ouverte non contrôlée de faible effectif (n = 15), la prise de 200 mg à 300 mg/j dès le début des symptômes neurologiques a permis la résolution des symptômes chez tous les patients et aucun patient n'a eu d'arrêt prématuré du traitement pour neurotoxicité [53]. Cependant, ces résultats encourageants n'ont pas été retrouvés par la suite. Une étude contrôlée en double aveugle et en cross-over (n = 115 patients) a évalué l'efficacité de la gabapentine administrée à la dose de 900 mg/j dans la résolution des symptômes douloureux [67]. La gabapentine ainsi administrée est inefficace pour diminuer la douleur. A la posologie testée, les patients se plaignent d'effets indésirables de type vertiges ($p = 0,02$) et nystagmus ($p = 0,009$). Plus récemment, la **prégabaline**, également un analogue du GABA développée après la gabapentine a été proposée comme candidat potentiel de chimioprophylaxie. La prégabaline est un anti-épileptique indiqué dans le traitement des douleurs neuropathiques. En effet, dans un essai ouvert non contrôlé de 23 patients atteints de cancer gastro-intestinaux, il a été montré que la prégabaline administrée à la dose de 450 mg/j réduisait la sévérité des symptômes de la NPIO [68]. Ces premiers résultats publiés en 2010 nécessitent d'être complétés par des études de meilleure qualité méthodologique. Les effets neuroprotecteurs de la **mélatonine** ont été mis en évidence chez le rat traité par oxaliplatine [69]. La mélatonine est une hormone naturelle mais aussi un médicament utilisé dans les troubles du sommeil. Il pourrait ainsi faire l'objet d'essai clinique contrôlé en double aveugle chez l'homme.

D'autres médicaments, *a priori* non ionotropes, ont également été testés comme la **minocycline**, un antibiotique de la classe des tétracyclines. Une étude publiée en 2011 a montré une efficacité de la minocycline chez le rat traité par oxaliplatine dans la prévention de l'allodynie mécanique et dans la protection des fibres nerveuses intra-épidermiques contre la dégénérescence chimio-induite [41]. Les effets neuroprotecteurs de la minocycline sont en effet connus depuis le début des années 2000 [70]. De même, la **clonidine**, un agoniste des récepteurs alpha-2 adrénergiques indiqué en seconde intention dans l'hypertension artérielle a montré une efficacité dans la prévention de l'allodynie mécanique de l'oxaliplatine chez la souris [71]. L'**exenatide**, un antidiabétique de la famille des incrétinomimétiques, s'est montré efficace dans la résolution de la NPIO après traitement mais pas en prévention chez la souris [72]. Ces effets bien éloignés de leurs destinations thérapeutiques apportent de nouvelles pistes de recherche

originales pour la chimioprophylaxie de la NPIO. Cependant, il convient de réaliser des études contrôlées en double aveugle chez l'homme pour confirmer leur efficacité.

1.2.3.3. Molécules anti-oxydantes et compléments alimentaires

Enfin, en se basant sur le rationnel du stress oxydatif comme responsable de la neuropathie, de nombreux anti-oxydants ont été proposés comme chimioprophylaxie. Le **glutathion**, tripeptide (acide glutamique, cystéine et glycine) connu pour ses propriétés antioxydantes, a été évalué dans une étude randomisée contrôlée de 52 patients traités par oxaliplatine. Les auteurs rapportent une réduction significative de la prévalence et de l'intensité de la NPIO dans le bras recevant du glutathion par voie intraveineuse (1500 mg/m²) par rapport au bras placebo recevant du sérum physiologique [73]. Par ailleurs, l'**amifostine** (Ethyol®), un analogue de la cystéamine possédant une fonction thiol libre capable de conjuguer les métaux lourds et les radicaux libres a également été testé dans la prévention des neuropathies induites par des agents cytotoxiques. C'est un médicament indiqué dans la prévention de la myélotoxicité du cyclophosphamide et la néphrotoxicité du cisplatine. Son intérêt dans la prévention de la neurotoxicité induite par les platines est actuellement étudié sans aboutir sur un consensus clair [53], [74]. L'utilisation de l'**acide alpha-lipoïque**, molécule soufrée hautement anti-oxydante, a également été proposée. Une étude non contrôlée sur 15 patients a suggéré une certaine efficacité dans le traitement des NPIO déjà installées [75]. Cependant, une étude contrôlée contre placebo en double aveugle et publiée en 2013 a rapporté une inefficacité de cette thérapie. D'autres antioxydants comme les **flavonoïdes**, des polyphénols issus du règne végétal (rutine et quercétine), ont été testés chez la souris avec des résultats positifs intéressants [76]. D'autres au contraire comme l'**α-tocophérol** (vitamine E), n'ont pas démontré d'effets protecteurs. En fin de compte, l'administration des antioxydants comme agent préventif de la NPIO chez l'homme semble décevants malgré des études pré-cliniques prometteuses [77]. Chez le patient atteint de cancer colorectal, le pouvoir antioxydant du plasma est très variable d'un individu à un autre [78] et la quantité d'antioxydants administrée au patient n'est pas proportionnelle au pouvoir anti-oxydant du plasma du patient traité [79].

Les extraits de **Ginkgo biloba** sont utilisés dans le traitement symptomatique des troubles cognitifs, le traitement de l'insuffisance veino-lymphatique et le traitement des signes fonctionnels de la crise hémorroïdaire. Une étude rétrospective conduite par l'université de Georgetown (Washington, Etats-Unis) suggère un possible effet prophylactique d'extraits de *Ginkgo Biloba* per os [80]. Cependant, cette piste n'a pas fait l'objet d'études contrôlées ultérieures.

Ces dernières années, l'étude du métabolisme dans la maladie cancéreuse soulève un intérêt grandissant. Ainsi, il a été montré dans une étude randomisée contrôlée en double aveugle que la **supplémentation en acides gras polyinsaturés** : acide éicosapentaénoïque (EPA, C20:5 ω -3) et acide docosahexaénoïque (DHA, C22:6 ω -3) est efficace dans la réduction de l'incidence et de l'intensité des signes de la NPIO [81]. Ces acides gras sont apportés par l'alimentation ou synthétisés par l'organisme à partir de l'acide α -linoléique (C18:3 ω -3), acide gras essentiel apporté exclusivement par l'alimentation (poissons, l'huile de colza, l'huile de lin...). Dans l'étude de Esfahani, 345 mg de DHA et 64 mg d'EPA étaient administrés trois fois par jour dès le début de la chimiothérapie et jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement par oxaliplatine. Cet essai clinique fait suite à de nombreuses autres études ayant montré un intérêt de la supplémentation en acides gras polyinsaturés à longue chaîne dans la résolution de l'inflammation, de la neuropathie et de la douleur [82]–[84]. Ces études sont prometteuses mais la tolérance et la sécurité d'emploi de tels composés doivent être évaluées à long terme. Au plan moléculaire, l'acide linoléique (C18:2 ω -6) et l'acide α -linoléique (ALA) sont les précurseurs des éicosanoïdes que sont les prostaglandines, thromboxanes et leucotriènes. Ces messagers chimiques jouent un rôle capital dans l'homéostasie de nombreuses fonctions du corps mais sont responsables de la régulation des phénomènes inflammatoires et douloureux. Schématiquement, les métabolites dérivés des acides gras de type omega-3 (ALA, EPA, DHA) interviennent dans la résolution de la douleur et de l'inflammation alors que les métabolites dérivés des acides gras de type omega-6 (acide linoléique, acide arachidonique) sont majoritairement pro-inflammatoires [85]. Toutefois, certains métabolites issus de l'acide arachidonique pourraient avoir des effets antalgiques [86].

1.2.3.4. Thérapies non pharmacologiques

Enfin, au-delà des stratégies de type chimioprophylaxie dont la maîtrise s'avère parfois délicate, d'autres pistes non pharmacologiques sont possibles. L'acupuncture est à l'essai dans la prophylaxie de la NPIO. Des piqûres quotidiennes **d'acupuncture avec du venin dilué d'abeille** réduit l'allodynie mécanique et au froid chez les souris traitées et favorise la restauration des petites fibres nerveuses intra-épidermiques [40], [87]. Chez l'homme, deux études récentes, non contrôlées, réalisées sur 10 (série de cas) et 17 (cohorte) patients ayant pratiqué l'acupuncture ont montré des résultats positifs [88], [89].

A notre connaissance, **l'Education Thérapeutique du Patient (ETP)** est encore peu développée dans le domaine de la neuropathie iatrogène. Elle pourrait cependant constituer une réponse originale à cette problématique. Concrètement, il s'agirait de proposer à côté des soins classiques d'oncologie, un ensemble d'activités d'informations, de conseils, et de formation destiné à rendre le patient plus autonome dans la gestion des effets indésirables de son traitement neurotoxique. L'enjeu serait de donner au patient les compétences pour gérer au

Neurotoxicité de l'oxaliplatine : de l'exploration clinique à la prise en charge éducative de la neuropathie.

mieux son quotidien et favoriser la construction d'un nouvel équilibre de vie. L'ETP fait partie intégrante des soins et ne prétend pas se substituer aux stratégies prophylactiques décrites précédemment, c'est ce que nous présenterons dans le chapitre concerné.

2. L'étude de la neuropathie en recherche clinique

2.1. Définitions et bases réglementaires de la recherche clinique en France

La recherche clinique a pour objectif d'étudier chez l'être humain des stratégies thérapeutiques ou des caractéristiques pharmacologiques d'un médicament ou encore d'établir des données de santé publique. Selon les risques engagés pour les patients participant, on distingue trois catégories de recherche sur la Personne (tableau 2). Tout d'abord, les **recherches biomédicales** (RBM) et les **recherches portant sur les soins courants** (RSC). Ce sont des recherches dites interventionnelles. A l'inverse, dans les **recherches non interventionnelles** (RNI), la stratégie médicale n'est pas fixée à l'avance et relève de la pratique courante. L'article de loi L1121-1 et l'article réglementaire R1121 du Code de la Santé Publique définissent ces trois catégories de recherche sur l'être humain.

Recherche interventionnelle		Recherche non interventionnelle
Recherche biomédicale	Recherche en soins courants	Avec ou sans prélèvement biologique
<p><u>Les recherches biomédicales.</u> Ce sont des « recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ».</p> <p><u>Les recherches portant sur les soins courants.</u> Ce sont des « recherches visant à évaluer les soins courants, autres que celles portant sur les médicaments, lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais que des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole ».</p> <p><u>Les recherches non interventionnelles.</u> Ce sont des « recherches pour lesquelles la stratégie médicale destinée à une personne qui se prête à la recherche n'est pas fixée à l'avance par un protocole et relève de la pratique courante ».</p>		

Tableau 2 | Organisation de la recherche clinique en France : les trois catégories de recherches sur l'être humain.

D'après l'article de loi L1121-1 et l'article réglementaire R1121 du Code de la Santé Publique.

L'article L1121-1 définit également les termes **promoteur** « personne physique ou morale qui prend l'initiative d'un essai clinique, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu » et **investigateur** « personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la

recherche sur un lieu». L'investigateur est nécessairement inscrit à l'Ordre des Médecins. C'est lui qui propose aux patients de participer à un essai et en recueille le consentement s'il y a lieu.

Tous les essais cliniques réalisés en France doivent être enregistrés auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (**ANSM**). L'autorité délivre un numéro d'enregistrement destiné à identifier chaque recherche réalisée en France. Par ailleurs, lorsqu'un essai clinique appartient à la recherche interventionnelle et possède au moins un site en Europe, ce dernier doit être enregistré dans une base de données européenne sous un **numéro EudraCT** (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials).

La souscription d'une **assurance** par le promoteur est indispensable pour les recherches biomédicales, elle garantit la responsabilité civile. De même, lorsque la recherche en soins courants comporte un acte à risque, comme un prélèvement de sang par exemple, une assurance est requise.

L'autorisation d'un **Comité de Protection des Personnes (CPP)** garantit l'aspect éthique de la recherche. Le CPP est composé d'experts médicaux, de représentants de la société civile, et de représentants des patients tous indépendants des acteurs de la recherche. Les essais cliniques ne peuvent être mis en œuvre qu'après avis favorable. Les CPP sont répartis sur tout le territoire, il en existe plusieurs par régions.

2.2. Matériels et méthodes employés pour étudier la neuropathie induite par l'oxaliplatine

L'étude de la neuropathie induite par l'oxaliplatine en recherche clinique met en jeu des examens qui s'intéressent (1) à l'**intégrité des structures neurologiques** (biopsie cutanée, mesure des vitesses de conduction nerveuse, mesure de la conductance cutanée à l'ion chlorure) et (2) à la **perception des stimuli extérieurs** (sensibilité et douleur).

2.2.1. Rappels de neurophysiologie

Les mécanorécepteurs sont des structures neurologiques différenciées localisés dans la peau et qui sont associés à des fibres nerveuses myélinisées de type A β . Les vitesses de conduction nerveuses sont de l'ordre de 40 à 70 m/s. Il existe quatre types de mécanorécepteurs : les corpuscules de Pacini, sensibles aux pressions et aux vibrations, les corpuscules de Ruffini, sensible à l'étirement de la peau, les disques de Merkel et corpuscules de Meissner, sensibles à la pression fine et au tact.

Les thermorécepteurs sont constitués par des terminaisons nerveuses libres. Les récepteurs sensibles au chaud répondent pour des stimulations entre 30 °C et 50 °C (figure 6). Ceux sensibles

au froid répondent pour des stimulations entre 10 °C et 35 °C. Tous deux sont reliés à des fibres A δ myélinisées de faible diamètre (vitesse de conduction de 5 à 30 m/s) et non myélinisées de type C (vitesse de conduction de 2 m/s). Les stimuli nociceptifs sont eux aussi transmis par des fibres A δ et C mais leur seuil d'excitation est bien plus élevé. Par ailleurs, leur fréquence de décharge dépend de l'intensité du stimulus.

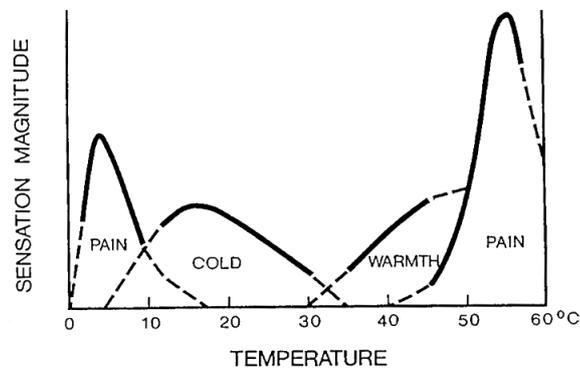


Figure 6 | Intensité de la perception des différents stimuli thermiques. D'après Boivie, et al., 1993.

2.2.2. Evaluations objectives : intégrité des structures neurologiques

L'oxaliplatine est connu pour léser les fibres nerveuses intra-épidermique (IENF) [40], [41], [43]. Ces IENF sont entre autres les terminaisons nerveuses libres des fibres faiblement myélinisées de type A δ et non myélinisées de type C qui transmettent les informations thermiques et algiques. Lorsque ces petites fibres intra-épidermiques sont touchées, on parle alors de neuropathies à petites fibres (NPF) [90]. La **biopsie cutanée** est la **méthode de référence** pour étudier l'intégrité des IENF et donc la NPF. Cette technique est totalement objective : les fibres nerveuses sont mises en évidence par immunohistochimie et la perte des terminaisons distales des nerfs peut être quantifiée directement [91]. Quelques études traitant de la NPIO se sont basées sur cette technique [43], [92]. Cependant, en raison de son caractère invasif, les cliniciens préfèrent employer des méthodes alternatives moins traumatiques. La **mesure de conduction nerveuse sensitive** consiste à évaluer l'intégrité des fibres nerveuses sensibles. En pratique, un territoire cutané distal est excité grâce à une impulsion électrique puis le potentiel électrique transmis à travers la structure nerveuse est mesuré en proximal quelques centimètres plus loin. Une baisse de la conduction signe une atteinte nerveuse. Cette technique a été employée dans quelques études sur la NPIO [81]. Cependant, celle-ci a une sensibilité très mauvaise : les vitesses de conduction nerveuses sont souvent normales chez des patients neuropathiques. Enfin, un troisième examen neurologique permettant d'évaluer l'intégrité des IENF peut être employé. Il s'agit du **Sudoscan** (Impeto Medical, Paris, France) [93]. Cette technique est non invasive et objective. Le Sudoscan est un dispositif médical destiné à évaluer le degré de neuropathie grâce à la mesure de la fonction sudorale au niveau des mains et des pieds.

Les glandes sudoripares étant innervées par des fibres nerveuses de type C, si celles-ci sont atteintes, la production de la sueur en résultera perturbée. Sur le plan électrophysiologique, cette méthode est basée sur la mesure de la conductance aux ions chlorures au moyen de deux paires d'électrodes placées au niveau de la paume de la main et de la plante des pieds [94]. A ce jour, le Sudoscan n'est validé que dans l'évaluation des neuropathies du diabétique mais une équipe française a étudié l'intérêt d'utiliser le Sudoscan dans la NPIO [95].

2.2.3. Evaluations semi-objectives : perception sensorielle et douleur

L'oxaliplatine modifie les seuils de détection thermique et de douleur. Aussi, des dispositifs permettant de quantifier la sensibilité thermique sont largement utilisés dans le domaine. On parle de Quantitative Sensory Testing (QST). Différentes sociétés fabriquent et distribuent de tels dispositifs comme la société Somedic AB qui commercialise le **Thermotest** (SOMEDIC AB, Hörby, Suède). Cet appareil est validé dans le domaine de l'exploration de la neuropathie douloureuse de cause métabolique (diabète) ou toxique (anticancéreux) [25], [96], [97]. Sa principale fonction est de déterminer les seuils de détection thermique au froid et au chaud (CDT, *Cold Detection Threshold* ; WDT, *Warm Detection Threshold*) ainsi que les seuils de douleur thermique au froid et au chaud (CPT, *Cold Pain Threshold* ; HPT, *Heat Pain Threshold*). Cet appareil délivre sur la peau un stimulus thermique (chaud ou froid) à une valeur définie et stable (5 °C - 50 °C) au moyen d'un dispositif appelé thermode. Le stimulus thermique est pur, c'est à dire dénué de composante tactile. Le principe de fonctionnement du Thermotest repose sur l'effet Peltier. Il s'agit d'un phénomène physique de déplacement de chaleur en présence d'un courant électrique : l'une des jonctions se refroidit pendant que l'autre se réchauffe. La température est mesurée en permanence par des thermocouples situés dans la thermode permettant ainsi le contrôle au plus juste de la température et d'assurer ainsi sa stabilité.

Le **vibromètre** est un dispositif médical permettant de mesurer la sensibilité vibratoire. L'évaluation des seuils vibratoires est déterminée selon la méthode des limites. La méthode des limites est une variation continue de l'intensité du stimulus à partir de la valeur basale jusqu'à atteindre le seuil de perception du stimulus en question. Cette méthode s'oppose à la méthode des niveaux, qui est une variation discrète de la température, c'est-à-dire par palier. Des stimulations d'intensité croissante sont appliquées et le sujet doit signaler verbalement l'apparition d'une sensibilité vibratoire. Ce dispositif a déjà été utilisé dans l'étude de la NPIO [98].

Les **filaments de von Frey** permettent d'explorer la sensibilité tactile statique. Ils ont été conçus par Maximilien von Frey et sont utilisés depuis plus d'un siècle. Ce sont des filaments de nylon qui sont appliqués contre la peau à angle droit et capables de délivrer une pression reproductible quelle que soit la force appliquée. Cette pression nominale est atteinte lorsque le

filament ploie. L'intensité de la pression délivrée dépend du diamètre du filament : plus le diamètre est élevé, plus la rigidité du filament est importante, et, par conséquent, plus la pression appliquée est importante (la surface de contact avec la peau est standardisée et identique). Ce test est facile à mettre en œuvre et peu cher. Il a déjà été utilisé dans l'étude des NPIO [98].

2.2.4. Evaluation subjective : questionnaires et échelles cliniques

Il existe plusieurs questionnaires permettant d'évaluer la neuropathie. Le **Total Neuropathy Score (TNS)** est un questionnaire initialement développé pour évaluer les neuropathies chez le diabétique [99]. Il a par la suite été adapté pour l'étude des neuropathies se développant sous chimiothérapies en TNS-chemotherapy [81], [95]. Le **questionnaire Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)** a été développé pour caractériser la nature et l'intensité des douleurs neuropathiques. C'est un questionnaire largement utilisé dans ce domaine et validé [100]. Cet outil a déjà fait l'objet d'études portant sur l'évaluation des douleurs neuropathiques induites par l'oxaliplatine [64]. Ce questionnaire formule 12 questions organisées en cinq domaines explorant une composante de la douleur neuropathique : douleur de type brûlures spontanées superficielles (question 1) ; douleur de type constrictions spontanées profondes (questions 2 et 3) ; douleurs paroxystiques (questions 5 et 6) ; douleurs évoquées (questions 8, 9 et 10) ; paresthésies et dysesthésies (questions 11 et 12). Pour chacun des items, il convient de coter sur une échelle numérique de un à dix l'intensité du trouble en question. Le score total donne une note sur 100. Les cinq composantes de douleurs neuropathiques citées ci-dessus sont estimées par des sous-scores correspondant aux moyennes des valeurs des items concernés. Le **questionnaire QLQ-CIPN20** (Quality of Life Questionnaire to assess Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy, 20 questions) est un questionnaire de qualité de vie évaluant les symptômes neuropathiques de type troubles de la sensibilité (neuf questions), troubles de la motricité (huit questions), troubles végétatifs (trois questions) [101], [102]. Chaque question est notée de 1 à 4 (1 = « pas du tout » ; 2 = « un peu » ; 3 = « moyennement » ; 4 = « beaucoup »). Le tout est additionné pour obtenir une somme intermédiaire sur 36 pour les symptômes neurosensoriels, une somme intermédiaire sur 32 pour les symptômes neuromusculaires et une somme intermédiaire sur 12 pour les symptômes végétatifs. Ce questionnaire a été spécialement développé pour évaluer la qualité de vie chez les patients traités par chimiothérapie neurotoxique. A ce jour, plusieurs études explorant la NPIO ont intégré ce questionnaire de qualité de vie [103], [104].

Enfin, il existe une échelle largement utilisée pour quantifier de façon universelle les effets indésirables des anti-cancéreux, il s'agit l'échelle **Common Terminology Criteria for Adverse**

Neurotoxicité de l'oxaliplatine : de l'exploration clinique à la prise en charge éducative de la neuropathie.

Events du National Cancer Institute (NCI-CTCAE). Le NCI-CTCAE permet de grader la neuropathie sur une échelle allant de 1 à 5 :

Grade 1 : asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement.

Grade 2 : symptômes modérés ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.

Grade 3 : symptômes sévères mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.

Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence.

3. L'éducation thérapeutique pour le patient neuropathique

3.1. Définition de l'éducation thérapeutique du patient

La définition officielle de l'**Education Thérapeutique du Patient** (ETP) selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est la suivante : aider les patients à **acquérir** ou maintenir les **compétences** dont ils ont besoin pour **gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique** [105]. L'ETP est un moyen innovant de répondre à la prise en charge médicale des maladies chroniques. L'éducation thérapeutique s'intègre dans un processus continu de soins et vise à rendre le patient plus autonome dans la gestion de sa maladie et de son traitement. L'ETP favorise la construction d'un nouvel équilibre de vie avec la maladie par l'appropriation de savoirs et de compétences [106]. Le patient, formé à la gestion de sa maladie, devient alors un **partenaire du soignant** [107]. L'ETP est par essence un domaine de la santé qui repose sur l'intervention conjointe de différents professionnels de santé (infirmiers, pharmaciens, médecins, psychologues, diététiciens...). Ceux-ci transmettent une partie de leurs savoirs et de leur savoir-faire au patient grâce à des méthodes pédagogiques d'information, de conseil et d'apprentissage. L'approche reste centrée sur le patient et tient compte de toutes les dimensions de l'être humain : psychologique, socioculturelle, spirituelle qui interagissent dans l'évolution de la maladie chronique. Les objectifs de l'ETP sont l'acquisition et le maintien par le patient de compétences d'auto-soins lui permettant d'assurer la gestion de son traitement, de ses crises, de soulager ses symptômes, et de prévenir les complications évitables. En pratique, l'ETP permet l'acquisition et la mobilisation de compétences d'adaptation à la maladie lui permettant de concilier son projet de vie avec la maladie et le traitement. L'éducation thérapeutique du patient est inscrite dans la Loi « Hôpital, Patients, Santé, Territoires » (HPST) comme un élément du parcours de soins. La loi HPST a permis de donner un cadre législatif à l'ETP. Les programmes d'éducation thérapeutique du patient doivent désormais être autorisés par le directeur général de l'Agence Régionale de Santé. L'autorisation est accordée pour une durée de quatre ans. Les **étapes** essentielles d'un **programme** d'ETP ainsi définies par la Haute Autorité de Santé sont (1) le **diagnostic éducatif** (identification des besoins éducatifs du patient) (2) le **contrat d'éducation** (formalisation des objectifs éducatifs) (3) le **suivi du patient** au travers de séances d'éducation adaptées et modulées en fonction de l'évolution de ses besoins (4) **l'évaluation** de l'efficacité de l'éducation [108].

Les premiers travaux concernant l'ETP remontent à la fin des années 1970, ils portaient sur la prise en charge du diabète [91]. Désormais, l'ETP intéresse un très grand nombre de pathologies chroniques et de nombreuses études ont démontré l'efficacité de l'ETP. Une méta-analyse

publiée en 2010 portant sur 598 études (61 000 patients) évaluant l'efficacité de l'ETP dans diverses pathologies telles que le diabète, l'asthme, la bronchopneumopathie chronique obstructive, l'hypertension artérielle pulmonaire, l'obésité ou les pathologies rhumatismales a conclu que l'ETP participait à l'amélioration de la santé dans 50 à 80% des cas [92]. L'impact économique des bénéfices apportés par l'ETP a fait l'objet d'un certain nombre d'études [109]. Même s'il est parfois difficile de généraliser l'efficacité de l'ETP, le bénéfice économique de l'ETP a été montré dans le diabète de type 1, il est lié à la diminution du nombre de complications et du nombre d'hospitalisations [110], [111].

3.2.L'ETP en cancérologie et le projet IMMPaCT

L'éducation thérapeutique du patient se développe de manière significative en France, elle est devenue une activité de soins désormais incontournable dans la prise en charge des maladies chroniques [112]. Elle apparaît pour les patients comme une ressource d'amélioration de la qualité de vie particulièrement dans le diabète, l'asthme ou l'usage des anticoagulants oraux. **L'éducation thérapeutique en cancérologie** est plus **récente**, elle concerne la gestion des effets indésirables des chimiothérapies, le traitement de la douleur et l'observance aux traitements anticancéreux oraux [113], [114]. Les avancées récentes sur les traitements anticancéreux, et la reconsidération de la maladie cancéreuse en maladie chronique, nécessitant un suivi du patient en rémission pendant plusieurs années ont permis l'essor de l'ETP en cancérologie. Dans ce contexte, le groupe Hospitalier Universitaire Paris Sud (HUPS) qui regroupe les hôpitaux Antoine Bécère, Kremlin Bicêtre et Paul Brousse, a développé le programme d'ETP IMMPaCT. Ce programme dont le nom complet est *Impact de la Maladie, des Médicaments chez les Patients sous ChimioThérapie* est un programme d'ETP destiné aux adultes atteints de cancer et traités par chimiothérapie. Le programme propose différentes séances autour de la fatigue, de l'activité physique adaptée, des troubles digestifs et hématologiques, chacune proposée mensuellement. A notre connaissance, il n'existe à ce jour pas de séance d'ETP destinée aux patients traités par chimiothérapie neurotoxique.

Enoncé de la problématique

L'oxaliplatine est devenu aujourd'hui un médicament de référence dans le traitement des cancers gastro-intestinaux. Cependant, son utilisation est limitée par le développement de neuropathies périphériques invalidantes compromettant la qualité de vie. Bien que la séméiologie soit bien connue, les mécanismes physiopathologiques sous-jacents sont encore imparfaitement compris. De même, la gestion de ces effets indésirables est toujours délicate.

Pendant mon Internat, je me suis intéressé à étudier ces effets indésirables grâce à deux travaux indépendants. Nous avons réalisé, d'une part, une étude clinique interventionnelle à l'hôpital Paris Saint Joseph incluant des patients traités par oxaliplatine et, d'autre part, nous avons développé à l'hôpital Antoine Béchère une séance d'éducation thérapeutique sur la gestion des neuropathies induites par les anticancéreux. Les enjeux finaux de ces deux travaux se rejoignent, il s'agit de d'approfondir la compréhension de la NPIO et d'élargir le champ de la prise en charge de ces effets indésirables.

L'étude clinique LIPIDOXA

Il est désormais reconnu que les mécanismes physiopathologiques neurotoxiques sous-jacents de la NPIO sont multiples. Plusieurs hypothèses ont été proposées, parmi elles, l'hypothèse du stress oxydant et de la neuro-inflammation pourrait expliquer les lésions nerveuses et un certain nombre de manifestations neurophysiologiques observées sous traitement par oxaliplatine.

Le rôle du stress oxydant a été décrit par l'équipe du professeur Olivier Laprévotte et du docteur France Massicot (Laboratoire de Chimie, Toxicologie Analytique et Cellulaire (C-TAC), faculté de Pharmacie de l'Université Paris Descartes) [13]. Cette étude pré-clinique a mis en évidence *in vitro* sur des lignées cellulaires de neuroblastomes et de macrophages mais aussi sur des tissus nerveux de souris, une production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), une mitotoxicité et une apoptose après traitement du matériel biologique par oxaliplatine. Suite à ces résultats, il a été décidé en 2013 de rechercher et d'étudier ces manifestations biologiques chez l'homme. Dans ce but, nous avons réalisé une étude clinique pilote afin d'étudier le stress oxydant, la neuro-inflammation, et plus généralement l'altération du métabolisme dans la NPIO chez une petite cohorte de patients en vue de concevoir une étude translationnelle clinico-biologique à plus grande échelle.

L'objectif principal de cette étude pilote est d'évaluer et de quantifier la NPIO grâce à l'utilisation de plusieurs techniques complémentaires validées dans le domaine de la recherche clinique sur les neuropathies.

Éducation thérapeutique du patient sur la neuropathie induite par les anticancéreux.

L'éducation thérapeutique du patient est une réponse originale et innovante au problème de maîtrise des effets indésirables neurotoxiques des anticancéreux. En effet, en devenant acteur de son traitement et partenaire des soignants, le patient peut contribuer de façon substantielle à la prophylaxie des effets indésirables neurotoxiques. Dans ce contexte, les Hôpitaux Universitaires Paris Sud (HUPS) ont développé le programme d'ETP IMMPaCT *Impact de la Maladie, des Médicaments chez les Patients sous ChimioThérapie*. Le programme propose aux adultes atteints de cancer différentes séances autour de la fatigue, de l'activité physique, des troubles digestifs et hématologiques. Ce programme bénéficie d'une dynamique forte et s'enrichit de nouvelles séances chaque année. Pour répondre à un besoin éducatif émanant aussi bien des patients que des soignants, il a été décidé d'enrichir ce programme d'une séance *neurotoxicité des anticancéreux*.

L'objectif de ce second travail est de concevoir une séance d'éducation thérapeutique destinée aux patients traités par chimiothérapie neurotoxique. Le patient doit être capable de comprendre les effets indésirables de ses traitements, de reconnaître les signes de neuropathie pour en informer le médecin et mettre en œuvre des solutions pour adapter son quotidien avec les troubles neurologiques.

PARTIE EXPERIMENTALE

*Présentation des travaux :
étude LIPIDOXA et conception
d'une séance d'ETP.*

1. Etude clinique LIPIDOXA

1.1. Méthodologie de l'étude clinique LIPIDOXA

1.1.1. Design de l'étude LIPIDOXA

L'étude LIPIDOXA est une étude ouverte prospective monocentrique (service d'oncologie de l'hôpital Paris Saint Joseph). Tous les patients du service d'oncologie candidats à une première cure d'oxaliplatine sont invités à participer à l'étude quel que soit leur type de cancer. Pour valider l'inclusion, un certain nombre de critères doivent être préalablement vérifiés. Tout d'abord, afin de ne pas interférer avec l'objectif premier, les patients ayant des neuropathies déjà déclarées ou ceux présentant des facteurs de risque de neuropathie (traitement préalable par cisplatine ou oxaliplatine, patients dépendants à l'alcool, patients diabétiques) ne sont pas inclus. Par ailleurs, les patients traités par des antalgiques indiqués dans le soulagement de la douleur neuropathique (carbamazépine, gabapentine, prégabaline, clomipramine, amitryptiline, imipramine, duloxétine) ou ceux traités par des molécules ayant prouvé leur efficacité dans la prophylaxie des douleurs neuropathiques induites à l'oxaliplatine (venlafaxine) ne sont également pas inclus. Enfin, les patients atteints de métastases cérébrales et ceux souffrant de troubles psychiatriques ne sont pas inclus (tableau 3).

Critères d'inclusion

- Patient homme ou femme de plus de 18 ans et suivi dans le service d'oncologie.
- Patient naïf de traitement par oxaliplatine.
- Tout type de cancer traité par chimiothérapie à base d'oxaliplatine.

Critères de non inclusion

- Patient présentant des métastases cérébrales ou leptoméningées.
- Patient traité préalablement par du cisplatine.
- Patient dépendant à l'alcool ou ayant de tels antécédents.
- Patient diabétique présentant des troubles neurologiques périphériques.
- Patient atteint de neuropathies.
- Patient atteint de troubles psychiatriques.
- Patient actuellement traité par au moins un des neurotropes suivants : venlafaxine, carbamazépine, gabapentine, prégabaline, clomipramine, amitryptiline, imipramine, duloxétine.

Tableau 3 | Critères d'éligibilité à l'essai clinique LIPIDOXA.

1.1.2. Réglementation de la Recherche Clinique

L'étude LIPIDOXA consiste à pratiquer sur les patients des examens neurologiques en plus de ceux pratiqués dans le cadre des soins courants. Aussi, il s'agit d'un essai clinique selon la réglementation de la Recherche sur la Personne. Il est donc nécessaire d'obtenir les autorisations administratives pour la réaliser.

L'étude pilote LIPIDOXA ne change pas le traitement des patients mais la prise en charge des soins est quelque peu modifiée dans la mesure où des paramètres cliniques et biologiques sont mesurés. Aussi, l'étude pilote LIPIDOXA est classée comme une recherche interventionnelle en soins courants. Comme tout essai clinique, sa mise en œuvre nécessite une inscription auprès de l'ANSM, réalisée en ligne le 13 février 2014 (numéro ID RCB : 2014-A00262-45) et est soumise à autorisation d'un CPP. Par ailleurs, comme l'étude pilote LIPIDOXA nécessite un prélèvement de sang supplémentaire, une assurance est obligatoire. La compagnie d'assurances SHAM (Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles) a été choisie. Nous avons choisi de travailler avec le CPP Ile de France II. Le dossier de demande d'autorisation nécessite de produire un certain nombre de documents en (lettre d'intention, le projet rédigé, lettre d'information au patient, document justifiant que l'étude est une recherche en soins courants, CV des investigateurs...). Nous avons également déclaré notre étude sur le site internet *clinicaltrials.gov* qui est une base de données internationale répertoriant les études cliniques publiques et privées menées dans le monde entier ainsi que leurs résultats. Cette inscription n'est pas obligatoire, mais elle est vivement recommandée, notamment pour faciliter la publication de résultats dans des journaux internationaux et garantir la qualité de sa réalisation. L'étude pilote LIPIDOXA est enregistrée sous le numéro NCT02169908.

Les patients inclus ont accepté d'être soumis à des tests de sensibilité thermique et de douleur validés et de répondre à un questionnaire validé de diagnostic des douleurs neuropathiques. Des prélèvements biologiques ont été effectués lors des soins habituels du patient : les patients n'ont pas subi d'acte de prélèvement de sang supplémentaire mais le volume de sang prélevé était cependant majoré de quatre millilitres. Les résultats des tests effectués au laboratoire d'analyses de l'université Paris Descartes n'étaient pas utilisés pour la prise en charge médicale des patients participants à l'étude. Aucune base de données nominative n'a été élaborée, internet n'a pas été utilisé pour des échanges de données et les échantillons biologiques n'ont pas été conservés (aucune collection biologique élaborée).

Les patients du service d'oncologie traités par oxaliplatine ont été invités à participer à l'étude au cours d'une consultation après avoir reçu toutes les informations nécessaires de la part de leur oncologue. Les patients ont été informés que leur inclusion n'avait ni de conséquence sur

la nature des soins prodigués, ni d'influence sur l'efficacité de leur prise en charge. Il leur était par ailleurs précisé qu'ils pouvaient se retirer de l'étude à tout moment. A l'issue de cet entretien, la signature en deux exemplaires de la lettre d'information (Annexe 1) par le patient et l'oncologue permettait de valider l'accord du patient. Un exemplaire était remis au patient, l'autre conservé par le Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph (GHPSJ) dans le classeur investigateur de LPIDOXA pilote.

1.1.3. Evaluation de la neuropathie induite par l'oxaliplatine

Pour concevoir la méthodologie de l'étude LPIDOXA, nous nous sommes inspirés des méthodologies publiées. Nous avons identifié trois principaux outils complémentaires pour explorer les différentes composantes de la NPIO.

- 1) Les **seuils de sensibilité thermique** ont été évalués grâce au dispositif **Thermotest** (SOMEDIC AB, Hörby, Suède).
- 2) La **sensibilité tactile** a été évaluée grâce aux **filaments de von Frey** (SOMEDIC AB, Hörby, Suède).
- 3) La **douleur neuropathique** a été évaluée grâce au questionnaire **Neuropathic Pain Symptom Inventory** (NPSI).
- 4) La **neuropathie dans son ensemble** a été évaluée cliniquement par les oncologues grâce à l'échelle numérique **NCI-CTCAE**.

Des **protocoles détaillés ont été établis** pour chaque outil de mesure, spécifiant la séquence de mesure, le discours au patient et le contrôle de l'environnement (Annexe 2). Ces tests ont été effectués une fois par mois et ce, juste avant administration de l'oxaliplatine. L'étude des mécanismes physiopathologiques nécessitant le dosage de marqueurs biochimiques, des prélèvements sanguins ont été effectués juste avant la perfusion d'oxaliplatine.

1.1.3.1. Evaluation de la sensibilité thermique

Pour quantifier la **sensibilité thermique**, nous avons utilisé le **Thermotest** (SOMEDIC AB, Hörby, Suède) (figure 7). C'est un appareil distribué dans le monde entier et nombreuses sont les études qui en font état [25], [96], [97]. Aussi, ce dispositif est un appareil de mesure validé dans le domaine de l'exploration de la neuropathie douloureuse de cause métabolique (diabète) ou toxique (dérivés du platine). Sa principale fonction est de déterminer les seuils de détection au chaud et au froid, ainsi que les seuils de douleur au chaud et au froid. Cet appareil délivre sur la peau un stimulus thermique (chaud ou froid) à une valeur définie et stable (5 °C - 50 °C) au moyen d'un dispositif appelé thermode (figure 8). La vitesse de montée et de descente en température est parfaitement paramétrable, elle s'exprime en °C/s.

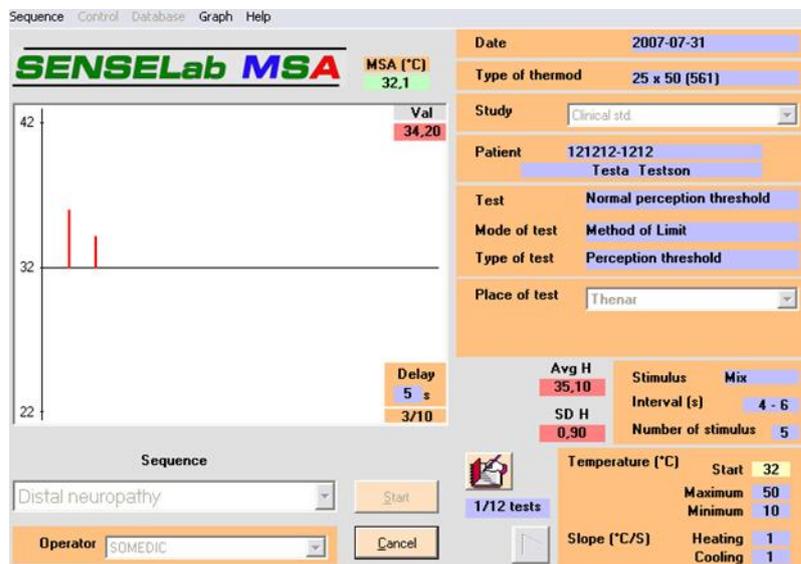


Figure 7 | Le Thermotest et l'interface graphique du logiciel pilotant l'appareil (SENSELab).

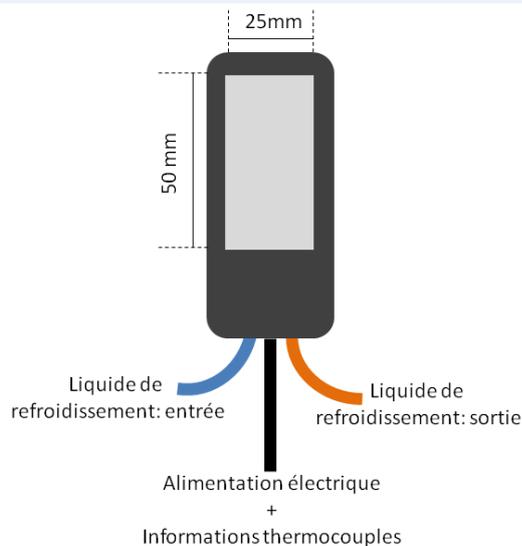


Figure 8 | Schéma de la thermode.

La thermode est appliquée sur la peau du patient. Sa température basale (sans stimulus) recommandée est de 32°C [96], [97], [115]. Elle correspond à une température pour laquelle aucune sensation de froid ni de chaud n'est ressentie : il s'agit d'une température neutre. Il existe deux manières pour déterminer les seuils de sensibilité (figure 9). La première méthode, appelée *méthode des limites* est une variation continue de la température à partir de la valeur basale jusqu'à atteindre le seuil de perception du stimulus en question. La seconde méthode, appelée *méthode des niveaux*, est une variation discrète de la température, c'est-à-dire par palier. Des valeurs fixes de température sont appliquées et le patient indique s'il ressent ou non le stimulus d'intérêt.

Dans la méthode des limites, la détermination des seuils de sensibilités dépend de la vitesse de variation de la température. Aussi, ceux-ci ont tendance à être plus élevés que pour l'autre méthode à cause du délai de réaction du sujet. A l'inverse, la méthode des niveaux est indépendante du temps de réaction. Toutefois, la méthode des limites est davantage préférée car elle est considérée comme plus rapide et plus fiable [97].

La détermination de chaque seuil est reproduite cinq fois de suite mais seules les trois dernières valeurs sont prises en compte. En effet, la première valeur est souvent erronée en raison de l'effet de surprise. En revanche, les suivantes sont plus stables et plus représentatives de la réalité (Figure 10). On considère donc que les deux premiers stimuli permettent au patient de se familiariser avec la machine. Moyennes et écarts-types sont donc effectués sur les trois dernières valeurs.

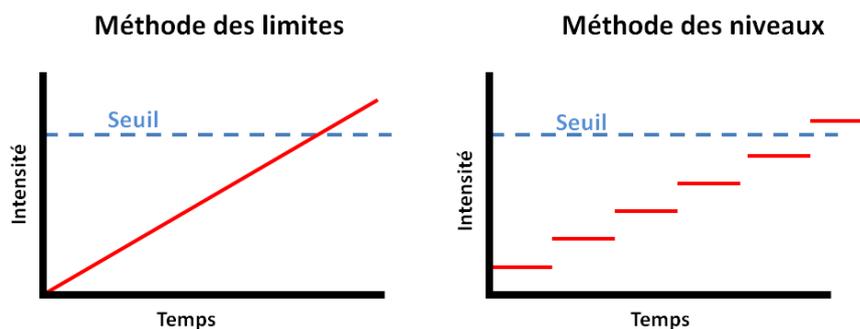


Figure 9 | Les deux méthodes de détermination des seuils de sensibilité avec le Thermotest.

Méthode des limites : variation continue de la température à partir de la valeur basale jusqu'à atteindre le seuil de perception du stimulus en question.

Méthode des niveaux : variation discrète de la température. Des valeurs fixes de température sont appliquées et le patient indique s'il ressent ou non le stimulus d'intérêt.

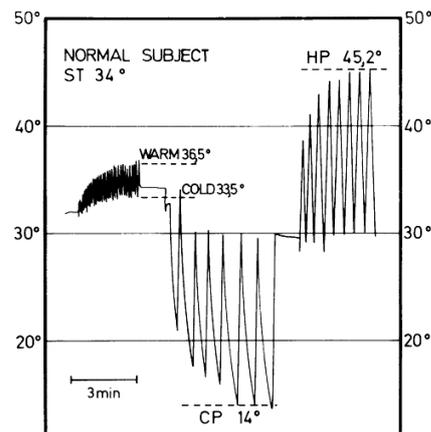


Figure 10 | Enregistrement typique des seuils de sensibilité au froid puis au chaud au niveau du pouce droit chez un volontaire sain. D'après Fruhstorfer, et al., 1976

Les premières réponses au test ne sont pas représentatives du réel seuil de sensibilité du sujet.

ST= Skin Temperature; CP = Cold Pain threshold; HP = Heat Pain threshold.

La sensibilité varie selon les différentes parties du corps et l'état pathologique. Dans notre étude, la détermination des seuils de sensibilité concernait l'éminence thénar, saillie musculaire arrondie à la partie antéro-supérieure de la main à la base du pouce.

Quatre seuils de sensibilité thermique étaient évalués à chaque visite :

Seuil de détection au froid (CDT, Cold Detection Threshold) : valeur de température la plus élevée à partir de laquelle le patient commence à ressentir une perception de froid.

Seuil de détection au chaud (WDT, Warm Detection Threshold) : valeur de température la plus basse à partir de laquelle le patient commence à ressentir une perception de chaud.

Seuil de douleur au froid (CPT, Cold Pain Threshold) : valeur de température la plus élevée à partir de laquelle le patient commence à ressentir une perception douloureuse lorsqu'il est soumis à un stimulus froid.

Seuil de douleur au chaud (HPT, Heat Pain Threshold) : valeur de température la plus basse à partir de laquelle le patient commence à ressentir une perception douloureuse lorsqu'il est soumis à un stimulus chaud.

Chaque examen d'évaluation d'un seuil constitue un test, l'ensemble de ces tests est appelé séquence. Les stimuli étant répétés cinq fois de suite au sein de chaque test, un délai aléatoire de quatre à dix secondes était imposé entre chaque stimulus. Le caractère aléatoire permettait de s'affranchir d'un éventuel phénomène d'anticipation du stimulus par apprentissage du rythme de survenue des stimuli [116].

La valeur du seuil de détection au froid (CDT) était déterminée en premier [115]. Son évaluation reposait sur un abaissement régulier de la température de la thermode à partir de 32 °C et à une vitesse de 0,5 °C/s. Dès que le patient ressentait un changement de température de la thermode, il déclenchait un signal ayant pour effet le retour rapide à la température de base (1 °C/s). Ce stimulus était répété cinq fois de suite et seules les trois dernières valeurs étaient prises en compte pour le calcul de la moyenne et de l'écart-type. La valeur du seuil de détection au chaud (WDT) était déterminée de la même manière. Son évaluation reposait sur une élévation régulière de la température de la thermode à partir de 32 °C et à une vitesse de 0,5 °C/s. Dès que le patient ressentait un changement de température de la thermode, il déclenchait un signal ayant pour effet le retour rapide à la température de base (1 °C/s). Ce stimulus était répété cinq fois de suite et seules les trois dernières valeurs étaient prises en compte. Par la suite, les seuils de douleur au froid puis au chaud étaient déterminés. La température baissait à la vitesse de 1 °C/s ou s'élevait à la vitesse de 1 °C/s. Dès que le patient ressentait une douleur, il déclenchait un signal et la température de la thermode revenait à sa température basale à la vitesse de 3 °C/s. De même, ces stimuli étaient répétés cinq fois de suite et seules les trois dernières valeurs étaient prises en compte. Les paramètres de ces tests sont renseignés en figures 11 et 12.

Afin d'obtenir des résultats reproductibles et comparables, les **instructions** données aux **patients** ont été **standardisées**. Les facteurs potentiels de distraction ont été minimisés. Le contact avec la thermode a été standardisé, en effet, la perception du stimulus dépend également de la pression appliquée sur la thermode. Certains opérateurs fixent la thermode à l'aide d'un élastique [116]. Dans notre étude, la thermode était posée sur l'accoudoir du fauteuil à côté du patient et la main était appliquée à plat sur la thermode sans pression, de façon à recouvrir de façon homogène la surface métallique. Le patient n'était pas autorisé à regarder l'écran qui affichait en clair les paramètres du test et la température de la thermode.

Certains auteurs ont publié des valeurs de référence physiologiques des seuils de sensibilité thermique [115], [117], [118]. Les facteurs influant les résultats sont les conditions environnementales extérieures, les instructions données par le manipulateur, la taille de la thermode, la partie du corps, la motivation du patient, son sexe, son âge et son origine ethnique [97]. En revanche, la température de la peau du patient a peu d'influence [96]. Nous avons établi nos propres valeurs normales qui dépendent de la conception de la machine et des conditions opératoires.

Paramètres généraux

Méthode d'évaluation	Méthode des limites
Température de base de la thermode	32 °C
Délai entre deux stimuli d'un même test	Délai aléatoire entre 4 et 10 secondes
Nombre de stimuli par test	Cinq stimuli, seules les trois dernières valeurs sont prises en compte
Contact de la peau avec la thermode	Thermode posée sur une table à côté du patient, la main est appliquée à plat sur la surface métallique de la thermode sans pression de façon à la recouvrir de façon homogène. Le patient est confortablement installé, il ne peut pas voir l'écran qui affiche la température de la thermode.

Séquence

En unilatéral

- 1) Seuil de détection au froid
- 2) Seuil de détection au chaud
- 3) Seuil de douleur au froid
- 4) Seuil de douleur au chaud

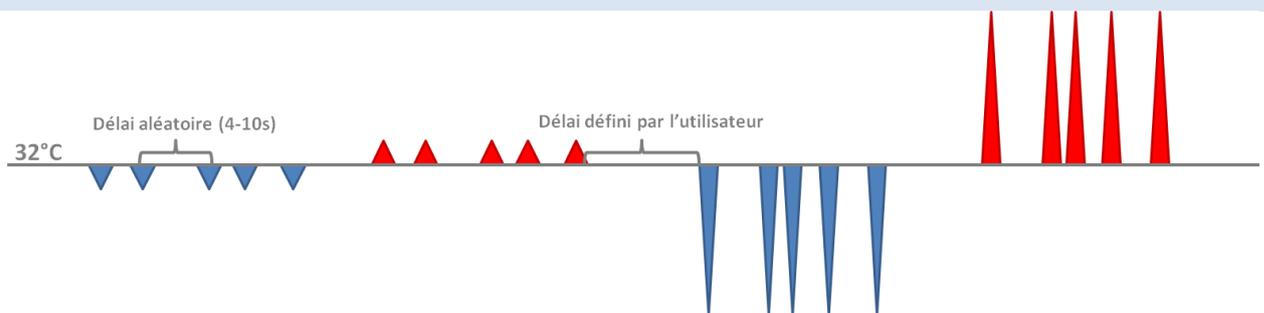


Figure 11 | Résumé des caractéristiques du test.

Mesure des seuils de sensibilité

• Seuil de détection au froid (CDT)

Vitesse d'abaissement en température	-0,5 °C/s
Vitesse de retour à la température de base	+1 °C/s

• Seuil de détection au chaud (WDT)

Vitesse d'élévation en température	+0,5 °C/s
Vitesse de retour à la température de base	-1 °C/s

• Seuil de douleur au froid (CPT)

Vitesse d'abaissement en température	-1 °C/s
Vitesse de retour à la température de base	+3 °C/s

• Seuil de douleur au chaud (HPT)

Vitesse d'abaissement en température	+1 °C/s
Vitesse de retour à la température de base	-3 °C/s

Figure 12 | Configuration des mesures du ThermoTest.

1.1.3.2. Evaluation de la sensibilité tactile statique

Pour quantifier la **sensibilité tactile**, nous avons utilisé les **filaments de von Frey**. Ce sont des filaments de nylon appliqués contre la peau à angle droit et capables de délivrer une pression reproductible quelle que soit la force appliquée. L'intensité de la pression délivrée dépend du diamètre du filament : plus le diamètre est élevé, plus la rigidité du filament est importante, par conséquent, plus la pression appliquée est importante. Notre kit se compose de sept filaments de diamètres différents, chaque filament est donc défini par une valeur de pression nominale (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Ces filaments testent la sensibilité au tact (fibres A β) et à la pique (fibres A δ).

La répartition des mécanorécepteurs est irrégulière, il en résulte ainsi une variabilité de réponse à la sensibilité au tact pour des stimuli appliqués dans une même zone. Les mesures ont été répétées cinq fois à différents endroits dans une zone de 1 cm² pour assurer la fiabilité du test. La réponse du sujet étant binaire : « OUI » si une sensation tactile était perçue, « NON » si aucune sensation n'était perçue, les résultats étaient notés de la forme suivante: *nombre de réponses/nombre de stimuli* (ex : 2/5). L'ensemble de ces sept sous-scores était sommé pour obtenir un score global, estimant la sensibilité tactile.

Le test était réalisé dans une pièce au calme avec un minimum de distraction pour le sujet. Celui-ci était assis dans une position confortable et ne devait pas voir l'application des filaments sur la peau. Une mesure se déroulait ainsi : le monofilament de nylon était appliqué contre la

Neurotoxicité de l'oxaliplatine : de l'exploration clinique à la prise en charge éducative de la neuropathie.

peau à angle droit sur le dos de sa main. La pression augmentait doucement pendant 1,5 secondes jusqu'à ce que le filament de nylon ploie. Cette position était maintenue pendant 1,5 secondes, puis le dispositif était retiré doucement sur 1,5 secondes également. Il convenait de commencer le test par le filament le plus épais car il était toujours ressenti et servait ainsi d'exemple. Il permettait donc au patient de s'appropriier le test et de comprendre quel type de stimulus il devait ressentir.

Couleur identifiant le filament	Blanc	Marron	Orange	Bleu	Noir	Vert	Jaune
Diamètre du filament (µm)	128	153	177	306	403	409	508
Longueur du filament (mm)	40	40	42	42	43	33	30
Force nominale (mN)	0,63	1,37	3,14	16,7	50,0	81,4	235

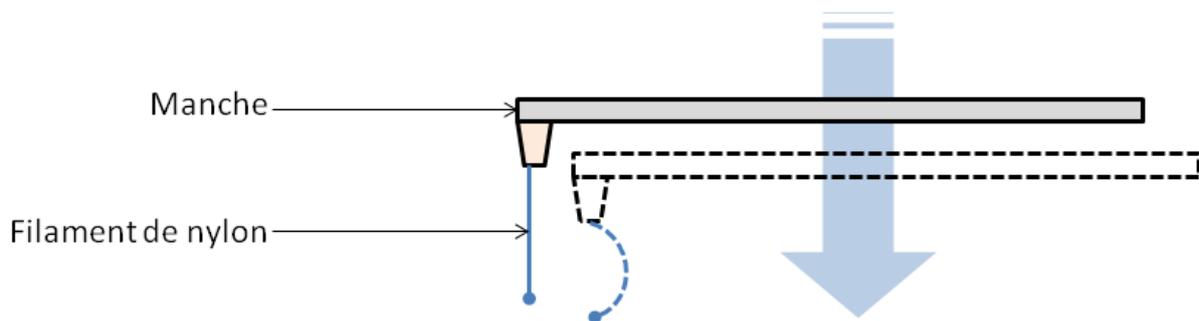


Figure 13 | Les filaments de von Frey.

Tableau : caractéristiques des sept filaments composant notre kit (source : Somedic AB).

Schéma : Principe d'utilisation des filaments de von Frey, le manipulateur applique une pression contre la peau jusqu'à ce que le filament de nylon ploie.

1.1.3.3. Evaluation de la douleur neuropathique

Pour évaluer la **composante douloureuse de NPIO**, nous avons utilisé le questionnaire **Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)** (Annexe 3). Ce dernier a été développé pour caractériser la nature et l'intensité des douleurs neuropathiques. C'est un questionnaire largement utilisé dans ce domaine et validé [100]. C'est un outil fiable et reconnu qui a déjà fait l'objet d'études portant sur l'évaluation des douleurs neuropathiques induites par l'oxaliplatine [64]. Le score total sur 100 ainsi que les cinq sous-scores ont été relevés à chaque visite.

1.1.3.4. Evaluation globale de la neuropathie grâce au NCI-CTCAE

Pour évaluer la NPIO des patients traités par chimiothérapie, les oncologues ont utilisé l'échelle Common Terminology Criteria for Adverse Events du National Cancer Institute (NCI-CTCAE) Version 4.0. Le grade a été évalué à chaque visite.

1.1.4. Introduction à l'analyse lipidomique

1.1.4.1. Définition de la métabolomique

Le lipidome correspond au spectre quantitatif et qualitatif des lipides du matériel biologique d'intérêt et s'intéresse aux mécanismes métaboliques expliquant les variations observées. Ce terme est un néologisme formé du terme lipide et du suffixe "-ome". Le dictionnaire *Oxford English Dictionary* définit ainsi le suffixe "-ome" : *in cellular and molecular biology, forming nouns with the sense "all constituents considered collectively"*. A l'instar de la génomique, science qui étudie le génome d'un organisme, la lipidomique est la discipline qui s'intéresse à l'ensemble des lipides d'un organe, d'une cellule, d'un tissu, d'un organisme pour des conditions données et à un moment donné. Les techniques de biologie moléculaire actuelles permettent d'accéder facilement à l'ensemble des composants lipidiques. En effet, en utilisant un spectromètre de masse, il est possible de tous les répertorier et de les identifier en une expérimentation. L'analyse lipidomique repose sur l'utilisation de techniques performantes de dosage des lipides : chromatographie liquide haute performance en phase inverse et couplage à la spectrométrie de masse en tandem.

1.1.4.2. Gestion des prélèvements

Les patients ont été régulièrement prélevés tout au long du traitement. Quatre millilitres de sang étaient récupérés sur tube EDTA. Après centrifugation à 3000 tours par minute pendant 10 min, le plasma était isolé et séparé en trois aliquots d'au moins 500 µL. Ces aliquots étaient congelés à -80 °C, l'un servant au dosage du lipidome, l'autre au dosage des marqueurs du stress oxydant et de l'inflammation. A la fin de l'étude, les échantillons de plasma ont fait l'objet d'une double extraction liquide/liquide et liquide/SPE des lipides plasmatiques. Les solvants utilisés étaient le méthyl ter-butyle éther (MTBE), l'hexane, le méthanol, l'acétonitrile, l'isopropanol ainsi que le chloroforme. Les solvants utilisés pour l'extraction ont été additionnés de 2,6-di-tert-butyl-4-méthylphénol (BHT) à 0,01% (m/v).

1.1.4.3. Analyse des prélèvements

Les échantillons des patients ont été analysés par chromatographie liquide haute performance à polarité de phase inversée couplée à un spectromètre de masse hybride quadripôle orthogonal à temps de vol haute résolution (UPLC-HRMS) équipé d'une source

Neurotoxicité de l'oxaliplatine : de l'exploration clinique à la prise en charge éducative de la neuropathie.

d'ionisation par électro-ébulisisation (ESI) (Acquity-UPLC® et Synapt®-G2 High Definition MSTM, Waters, Manchester, Royaume-Uni). L'ionisation des molécules a été réalisée sur les modes positif (ESI+) et négatif (ESI-) pour couvrir la détection de toutes les classes de lipides. L'identification et la discrimination de ces molécules a reposé sur l'utilisation de bases de données en ligne METLIN (Scripps Center for Metabolomics, La Jolla, Californie, États-Unis). Les analyses statistiques multivariées non supervisées et supervisées ont été réalisées grâce au logiciel SIMCA-P+ version 13.0.3 (Umetrics, Umeå, Suède). Les données ont subi une transformation Pareto préalablement à leurs analyses non supervisées en composante principale (PCA) et supervisées par régression des moindres carrés partiels (PLS-DA). Une analyse de variance (CV-ANOVA) et un test de permutation ont été utilisés afin de tester la validité de chacun des modèles supervisés créés.

Ce travail fait l'objet de ma thèse d'Université et n'est pas traité dans le présent rapport.

1.2. Description de la population de l'étude LIPIDOXa

1.2.1. Description de la population incluse

De mai 2014 à juin 2015, **35 patients** ont été inclus (16 femmes et 19 hommes). Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 4. L'âge moyen est de 66,3 ans \pm 10,7 ans (46-89 ans). La plupart des patients souffraient de cancers colorectaux (n = 19 ; 54%) et étaient au stade métastatique (stade IV) (n = 20 ; 57%).

	n	(%)
Genre		
Femme	16	(46)
Homme	19	(54)
Age (années)		
<60	8	(23)
[60– 66[8	(23)
[67-73[10	(28)
\geq 73	9	(26)
Localisation de la tumeur		
Colon	14	(40)
Duodénum	1	(3)
Estomac	7	(20)
Foie	1	(3)
Ovaire	1	(3)
Pancréas	6	(17)
Rectum	5	(14)
Stade du cancer		
I	3	(9)
II	5	(14)
III	7	(20)
IV	20	(57)
Protocole de chimiothérapie		
FOLFOX	29	(82)
FOLFIRINOX	3	(9)
EOX	1	(3)
XELOX	1	(3)
GEMOX	1	(3)

Tableau 4 | Caractéristiques de la population de l'étude LIPIDOXa

Sur les 35 patients, 13 ont reçu de l'oxaliplatine pendant une période d'au plus trois mois, 19 ont reçu de l'oxaliplatine pendant une période comprise entre trois et six mois (figure 14). Un patient est décédé et deux autres patients ont déménagé en cours de traitement. A la visite de suivi (environ six mois après la fin du traitement), 23 patients ont été mesurés, soit un total de neuf patients perdus entre la fin du traitement et la visite de suivi.

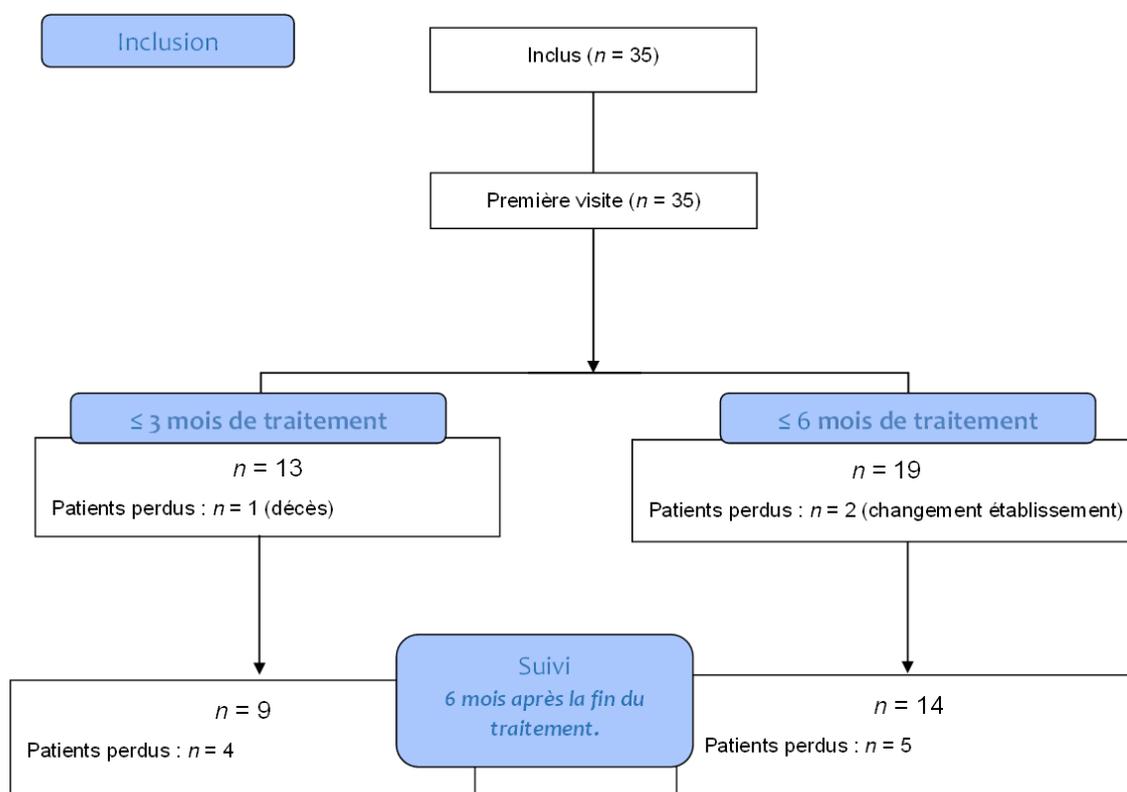


Figure 14| Evolution de l'effectif de la population dans l'étude.

A chaque cycle, les oncologues évaluaient la tolérance neurologique au traitement selon l'échelle NCI-CTCAE. Le grade 0 correspond à une absence d'effets indésirables, le grade 1 à des effets indésirables légers de type paresthésies réversibles, le grade 2 à des effets indésirables limitant les activités de la vie courante. Nous nous sommes intéressés au **grade de neuropathie** mesuré **six mois** après le début du traitement (figure 15). A ce stade, trois patients avaient été perdus (un décès et deux changements d'établissement), ce qui faisait un total de 32 patients analysables. La plupart des patients avaient une neurotoxicité de grade 1 (n = 23), trois n'avaient pas de neuropathie objectivable cliniquement et six avaient une neuropathie invalidante de grade 2. Il n'a **pas** été mise en évidence de **relation positive entre l'intensité de la NPIO et la dose cumulée d'oxaliplatine reçue** contrairement à ce qui est décrit dans la littérature [119]. En effet, les patients souffrant d'une **neuropathie de grade 2** avaient **reçu** en moyenne **moins d'oxaliplatine** que ceux souffrant d'une **neuropathie de grade 1** (950 mg contre 1350 mg

Neurotoxicité de l'oxaliplatine : de l'exploration clinique à la prise en charge éducative de la neuropathie.

respectivement, $p = 0,03$; test non paramétrique de Wilcoxon). De même, les trois patients ne souffrant pas de neuropathie avaient reçu en moyenne moins d'oxaliplatine que ceux souffrant d'une neuropathie de grade 1 (485 mg contre 950 mg respectivement, $p = 0,001$; test non paramétrique de Wilcoxon).

Il convient de noter que cette évaluation par le NCI-CTCAE tient compte à la fois de la neuropathie aiguë et chronique.

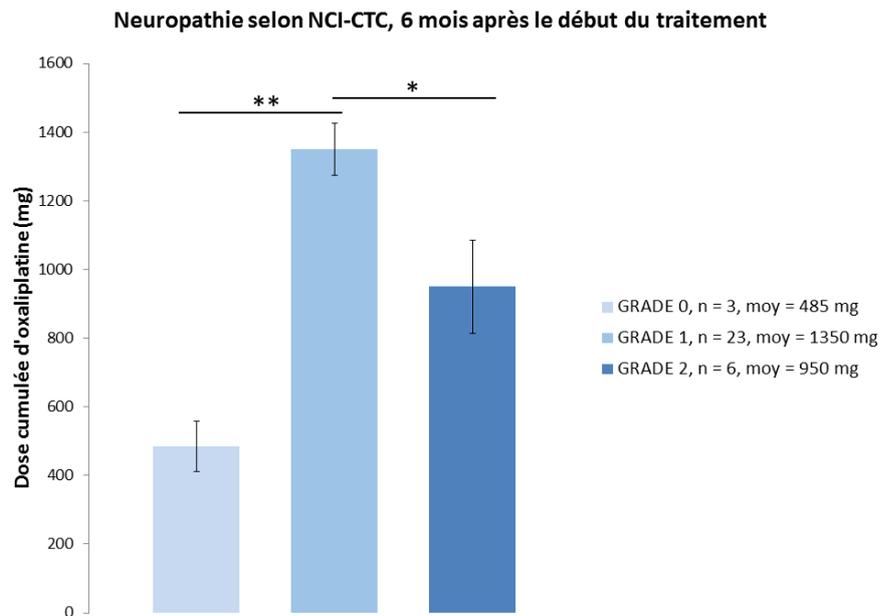


Figure 15| Moyennes des doses cumulées d'oxaliplatine selon le grade de neuropathie à 6 mois.

La neuropathie est évaluée selon l'échelle NCI-CTCAE, 6 mois après le début du traitement.

Afin d'étudier la **relation entre les différentes variables descriptives** de la population (grade de neuropathie, modification posologique, genre, stade du cancer, âge, IMC), des tests d'indépendance du χ^2 ou, à défaut, des **tests exacts de Fisher** ont été réalisés avec le logiciel R (version 3.2.0). La population d'étude choisie est la population à six mois après le début du traitement ($n = 32$ patients). Les tableaux de contingence ont été dressés, les valeurs théoriques ont été notées entre parenthèses à côté des valeurs observées.

Dans un premier temps, la relation entre le grade de neuropathie (échelle NCI-CTCAE) et la modification posologique en cours de traitement a été étudiée (tableau 5). Les deux variables qualitatives d'intérêt ont chacune été divisées en trois classes : grades 0 ; 1 ; 2 d'une part et, d'autre part, adaptation posologique avant le cycle 6 ; strictement après le cycle 6 ; pas de modification. Les deux variables ne sont pas indépendantes, il existe un **lien entre le grade de**

Neurotoxicité de l'oxaliplatine : de l'exploration clinique à la prise en charge éducative de la neuropathie.

neuropathie et la notion de modification de traitement ($p = 0,028$). Le nombre de patients souffrant d'une neuropathie de grade 2 est statistiquement plus élevé dans le groupe *adaptation posologique avant le cycle 6*. Inversement, dans le groupe *pas d'adaptation posologique*, aucun patient ne souffre de neuropathie de grade 2. Ce résultat vient conforter le résultat précédent, les patients souffrant de grade 2 ont reçu moins d'oxaliplatine car ils ont subi une diminution de leur posologie plus précocement.

Grade (NCI-CTC)	Adaptation posologique		
	Avant C6 ou à C6	Strictement après C6	Sans objet
Grade 0	0 (0,8)	0 (0,8)	3 (1,3)
Grade 1	5 (6,5)	7(6,5)	11 (10)
Grade 2	4 (1,7)	2 (1,7)	0 (2,6)

Tableau 5 | Contingence croisant l'adaptation posologique avec le grade de NPIO.

Cette présentation des données permet d'estimer la dépendance entre la variable 'adaptation posologique' et la variable 'grade de neuropathie selon l'échelle NCI-CTCAE'. Les deux variables ne sont pas indépendantes, il existe un lien entre la cinétique d'adaptation posologique et le grade de neuropathie à 6 mois, $p = 0,028$.

Les valeurs théoriques sous l'hypothèse nulle sont notées entre parenthèses.

Dans un second temps, les relations entre les variables stade du cancer et neuropathie (grade NCI-CTCAE ou notion de modification de dose) ont été étudiées (tableau 6). Ces deux variables ne sont pas indépendantes. Il existe un **lien entre le grade de neuropathie et le grade du cancer ($p = 0,029$)**. Le nombre de patients souffrant d'une neuropathie de grade 2 est statistiquement plus élevé dans le groupe *cancer de grade III*. Inversement, dans le groupe *cancer de grade I ou II*, aucun patient ne souffre de neuropathie de grade 2. Il convient de préciser que les trois groupes (grade I et II : m = 1384 mg ; grade III : m = 1143 mg ; garde IV : m = 1055 mg) ont reçu en moyenne des doses cumulées d'oxaliplatine non statistiquement différentes entre elles (test ANOVA, $p > 0,05$).

Stade du cancer \ Neuropathie	Grade selon NCI-CTC			Adaptation posologique		
	0	1	2	≤ C6	> C6	Sans objet
I ou II	0 (0,8)	8 (5,8)	0 (1,5)	1 (2)	3 (2)	3 (2,9)
III	0 (0,7)	3 (5)	4 (1,3)	3 (2)	3 (2)	1 (2,9)
IV	3 (1,6)	12 (12,2)	2 (3,2)	5 (4,9)	3 (4,9)	9 (7,1)

Tableau 6 | Contingence croisant le stade du cancer avec le grade de NPIO d'une part et l'adaptation posologique d'autre part.

Il existe un lien entre le stade du cancer et le grade de neuropathie à 6 mois, les deux variables ne sont pas indépendantes, $p = 0,029$.

Il n'y a pas de lien entre le stade du cancer et la cinétique d'adaptation posologique, les deux variables sont indépendantes $p = 0,3$.

Les valeurs théoriques sous l'hypothèse nulle sont notées entre parenthèses.

Enfin, les relations entre les variables genre, âge, IMC et la neuropathie (grade NCI-CTCAE ou notion de modification de dose) ont été étudiées (tableaux 7 ; 8 et 9). **Il n'y a pas de lien entre la neuropathie et le genre, l'âge, l'IMC ($p > 0,05$).**

Age \ Neuropathie	Grade selon NCI-CTC			Adaptation posologique		
	0	1	2	≤ C6	> C6	Sans objet
≤ 57 ans	0 (0,7)	6 (5,7)	2 (1,5)	5 (2,2)	1 (2,2)	2 (3,5)
≤ 67 ans	1 (0,8)	7 (6,5)	1 (1,7)	3 (2,5)	2 (2,5)	4 (3,9)
≤ 72 ans	1 (0,7)	5 (5)	1 (1,3)	0 (2)	3 (2)	4 (3,1)
> 72 ans	1 (0,8)	5 (5,8)	2 (1,5)	1 (2,3)	3 (2,2)	4 (3,5)

Tableau 7 | Contingence croisant l'âge avec le grade de NPIO d'une part et l'adaptation posologique d'autre part.

Il n'y a pas de lien entre l'âge et le grade de neuropathie à 6 mois, les deux variables sont indépendantes $p = 0,93$.

Il n'y a pas de lien entre l'âge et la cinétique d'adaptation posologique, les deux variables sont indépendantes $p = 0,19$.

Les valeurs théoriques sous l'hypothèse nulle sont notées entre parenthèses.

IMC \ Neuropathie	Grade selon NCI-CTC			Adaptation posologique		
	0	1	2	≤ C6	> C6	Sans objet
< 19	1 (0,6)	2 (4,3)	3 (1,1)	3 (1,7)	2 (1,7)	1 (2,5)
[19 – 25]	2 (1,7)	15 (12,9)	1 (3,4)	4 (4,9)	5 (4,9)	8 (7,1)
> 25	0 (0,7)	6 (5,8)	2 (1,5)	2 (2,3)	2 (2,3)	4 (3,3)

Tableau 8 | Contingence croisant l'IMC avec le grade de NPIO d'une part et l'adaptation posologique d'autre part.

Il n'y a pas de lien entre l'IMC et le grade de neuropathie à 6 mois, les deux variables sont indépendantes $p = 0,10$.

Il n'y a pas de lien entre l'IMC et la cinétique d'adaptation posologique, les deux variables sont indépendantes $p = 0,67$.

Les valeurs théoriques sous l'hypothèse nulle sont notées entre parenthèses.

Genre \ Neuropathie	Grade selon NCI-CTC			Adaptation posologique		
	0	1	2	≤ C6	> C6	Sans objet
Femme	1 (1,4)	10 (10,8)	4 (2,8)	6 (4,2)	3 (4,2)	6 (6,6)
Homme	2 (1,6)	13 (12,2)	2 (3,2)	3 (4,8)	6 (4,8)	8 (7,4)

Tableau 9 | Contingence croisant le genre avec le grade de NPIO d'une part et l'adaptation posologique d'autre part.

Il n'y a pas de lien entre le genre et le grade de neuropathie à 6 mois, les deux variables sont indépendantes $p = 0,53$.

Il n'y a pas de lien entre le genre et la cinétique d'adaptation posologique, les deux variables sont indépendantes $p = 0,44$.

Les valeurs théoriques sous l'hypothèse nulle sont notées entre parenthèses.

1.2.2. Evolution des seuils de sensibilité

Les seuils de sensibilité ont été mesurés à chaque visite grâce au thermotest (sensibilité thermique : CDT, WDT) et aux filaments de von Frey (score numérique au test). Pour résumer les résultats, seules trois visites charnières ont été présentées : **la première visite** (avant mise sous traitement) qui fait office de référence (patients naïfs d'oxaliplatine), **la visite du dernier cycle du**

traitement (visite où la neuropathie aiguë est *a fortiori* la plus intense) et enfin **la visite de suivi** (environ six mois après la fin du traitement) où les troubles neurologiques sont révélateurs d'une neuropathie chronique. Les seuils de détection (variation de température par rapport à 32 °C ou score numérique au test de von Frey) sont présentés sous forme de moyenne +/- erreur type (SEM, standard error of the mean). Des **tests de Student appariés** ont été réalisés pour comparer les moyennes entre elles.

Les **seuils de détection thermique augmentent au cours du temps** (figure 16). En effet, la moyenne des seuils de détection au froid (CDT) mesurés à la visite de suivi est supérieure (en valeur absolue) à la moyenne des CDT mesurés à la première visite (-3,7 °C vs -2,1 °C ; $p = 0,002$). De même, la moyenne des seuils de détection au chaud (WDT) mesurés à la visite de suivi est supérieure à la moyenne des WDT mesurés à la première visite (3,6 °C vs 2,0 °C ; $p = 0,004$). Il n'y a pas de différence significative entre la première visite et la fin du traitement pour CDT et WDT. Il en est de même pour la comparaison entre la fin du traitement et le suivi. La forte variabilité des mesures (écart-type élevé) explique le fait que les comparaisons intermédiaires n'aboutissent pas à des résultats significatifs.

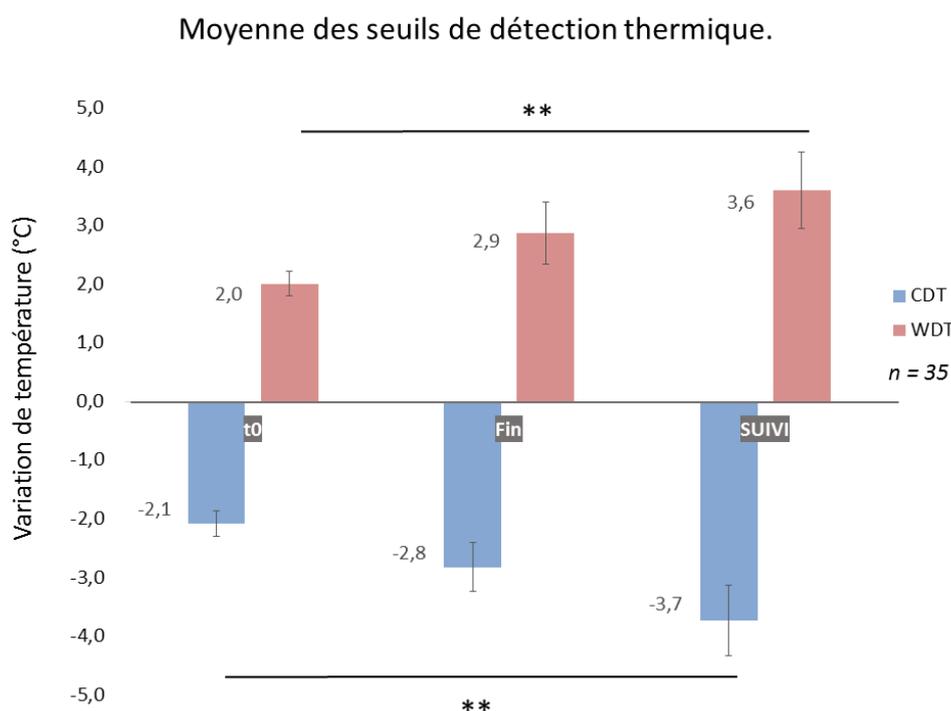


Figure 16 | Evolution des seuils de détection thermique pour l'ensemble de la population de l'étude.

Le CDT mesuré à la visite de suivi est supérieur au CDT mesuré en début de traitement, visite t0 ($p = 0,002$). De même, le WDT mesuré à la visite de suivi est supérieur au WDT mesuré en début de traitement ($p = 0,004$).

** $p < 0,01$

Les mêmes comparaisons ont été effectuées en sous-groupes. Tout d'abord, les patients ayant reçu moins de trois mois de traitement ont été séparés de ceux qui ont reçu plus de trois mois (figure 17). Aucune différence n'a été mise en évidence pour les moyennes de CDT et WDT entre les deux groupes quelle que soit la visite. En revanche, la moyenne des **CDT** mesurés à la visite de **suivi** (en valeur absolue) est supérieure à la moyenne des CDT mesurés à la **première visite** pour le groupe **traitement supérieur à trois mois** (-3,6 °C vs -1,8 °C ; $p = 0,03$). Pour ce même groupe, la moyenne des **WDT** mesurés à la visite de **suivi** est **supérieure** à la moyenne des **WDT** mesurés à la **première visite** (4,2 °C vs 1,8 °C ; $p = 0,01$).

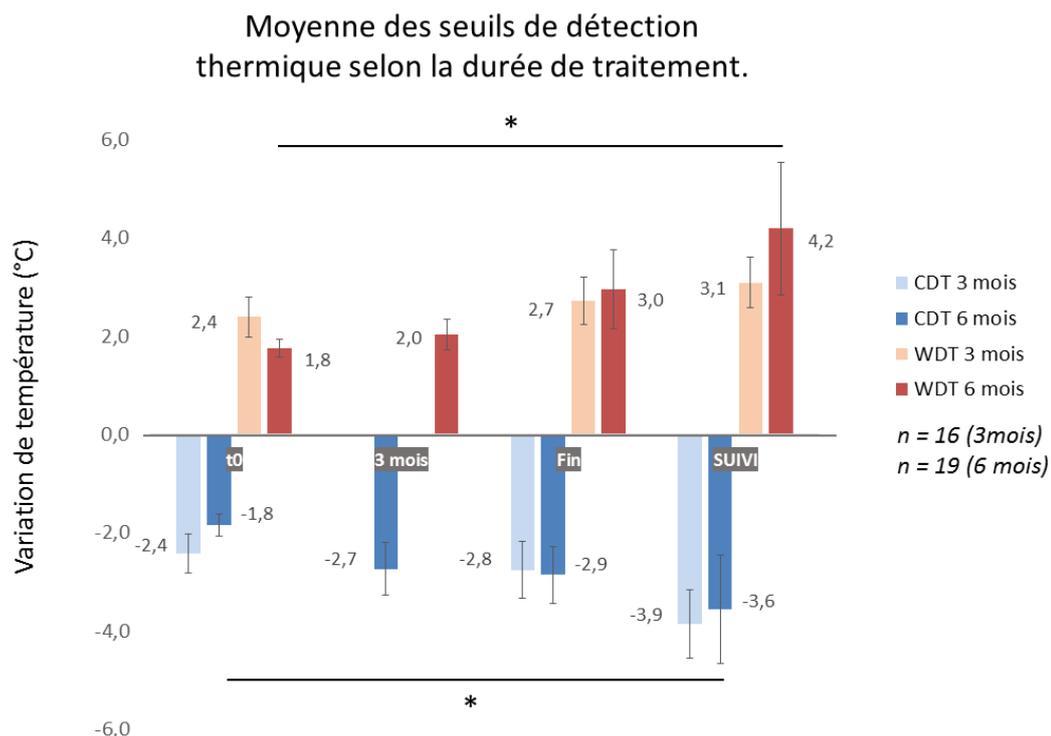


Figure 17 | Evolution des seuils de détection thermique selon la durée du traitement.

Pour le groupe traité pendant plus de 3 mois, le CDT mesuré à la visite de suivi est supérieur au CDT mesuré en début de traitement, visite t0 ($p = 0,03$). De même, le WDT mesuré à la visite de suivi est supérieur au WDT mesuré en début de traitement ($p = 0,01$). Cette différence n'a pas été mise en évidence chez le groupe traité moins de 3 mois.

Traitement inférieur à 3 mois, $n = 16$

Traitement supérieur à 3 mois, $n = 19$

CDT = Cold Detection Threshold ; WDT = Warm Detection Threshold

** $p < 0,05$*

Dans un deuxième temps, les patients ayant développé une neuropathie de grade 1 à six mois ($n = 23$) sont séparés de ceux ayant développé une neuropathie de grade 2 ($n = 6$) (figure 18). Par manque de données, les patients neuropathiques de grade 0 n'ont pas été inclus dans l'analyse (certaines visites étaient manquantes chez les trois patients neuropathiques de grade 0). Aucune différence n'a été mise en évidence pour les moyennes de CDT et WDT entre les deux groupes

quelle que soit la visite. En revanche, les moyennes des **CDT** mesurés aux visites de **fin de traitement** et de **suivi** sont **supérieures** à la moyenne des CDT mesurés à la **première visite** pour le groupe **neuropathie de grade 1** (-2,9 °C et -3,9 °C vs -1,9 °C ; $p = 0,045$ et $p = 0,006$ respectivement). De même, pour ce groupe, la moyenne des **WDT** mesurés à la visite de **suivi** est supérieure à la moyenne des **WDT** mesurés à la **première visite** (3,9 °C vs 1,7 °C ; $p = 0,004$). Aucune différence significative n'a été observée pour le groupe neuropathique de grade 2.

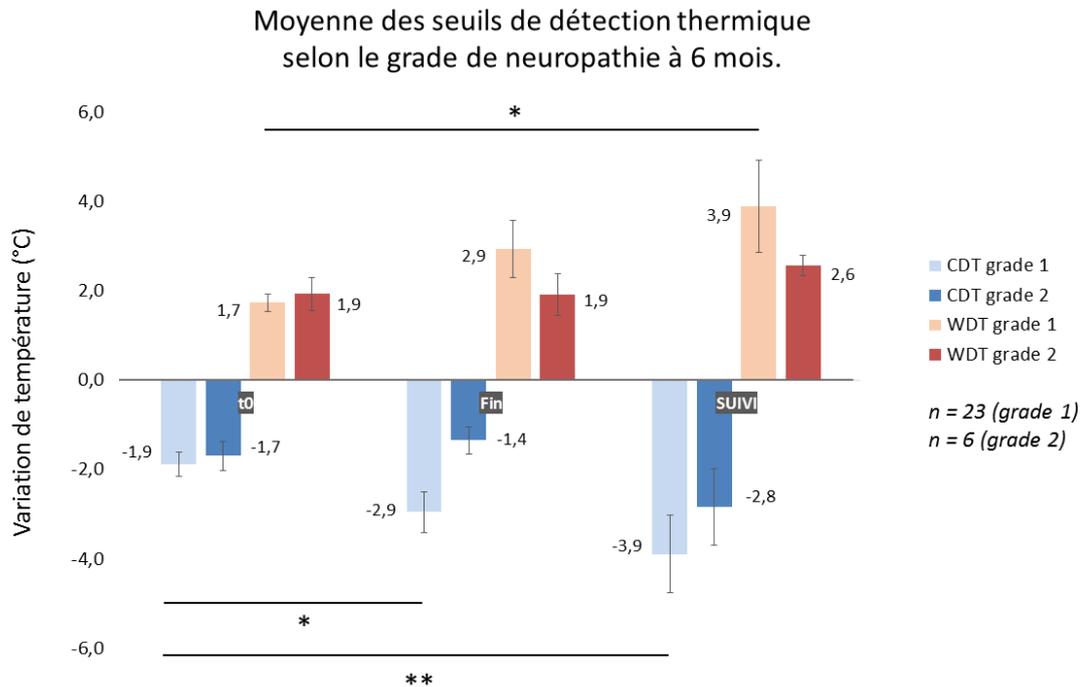


Figure 18 | Evolution des seuils de détection thermique selon le grade de neuropathie.

Pour le groupe neuropathie de grade 1, les CDT mesurés à la visite de fin et suivi sont supérieurs au CDT mesuré en début de traitement, visite t0 ($p = 0,045$ et $p = 0,006$, respectivement). De même, le WDT mesuré à la visite de suivi est supérieur au WDT mesuré en début de traitement ($p = 0,004$). Cette différence n'a pas été mise en évidence chez le groupe neuropathie de grade 2.

Neuropathie de grade 1, n = 23

Neuropathie de grade 2, n = 6

CDT = Cold Detection Threshold ; WDT = Warm Detection Threshold

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

Avec un nombre de seulement six patients neuropathiques de grade 2, la puissance ($1-\beta$) est très faible et estimée à 0,12 pour la différence entre la visite de suivi et le début du traitement (en prenant une différence de 0,8 °C ; un écart-type de 1,7 °C et un risque α de 5%). Le déséquilibre d'effectifs entre les groupes rend l'interprétation délicate. C'est pourquoi, dans un dernier temps, les patients ont été séparés en trois sous-groupes selon la cinétique de modification posologique : *modification de la dose avant/au cycle 6* (n = 9), *après le cycle 6* (n = 9) et *pas de modification*

(n = 14) (figure 19). Les trois groupes sont plus homogènes en termes d'effectifs. Aucune différence n'a été mise en évidence pour les moyennes de CDT et WDT entre les deux groupes quelle que soit la visite. Cependant, la moyenne des **CDT** mesurés à la visite de **suivi** est **supérieure** à la moyenne des **CDT** mesurés en **début** (-5,1 °C vs -2,3 °C ; $p = 0,005$) pour le groupe *pas de modification posologique d'oxaliplatine*. En première analyse, les seuils de détection thermiques semblent d'autant plus faibles que le patient a subi un arrêt précoce dans le traitement. Un test de corrélation de Spearman est pratiqué afin d'étudier l'éventuelle corrélation entre le seuil de détection thermique mesuré au début du traitement et le risque de modifier le traitement pour neurotoxicité. Pour le CDT, la valeur de rho obtenue est négative mais est très faible : $\rho = -0,33$ pour une p -value de 0,065 ; concernant le WDT, la valeur de rho est faiblement positive $\rho = 0,27$ pour une p -value de 0,13. En résumé, il n'existe pas de corrélation significative mais les valeurs de rho sont cohérentes avec ce que l'on observe. A ce stade, on est en droit de se demander si les patients ayant des seuils plus faibles et donc une sensibilité plus élevée en début de traitement ne sont pas plus sujets à exprimer et/ou développer la NPIO ? Un effectif plus important permettrait d'étudier cet éventuel lien.

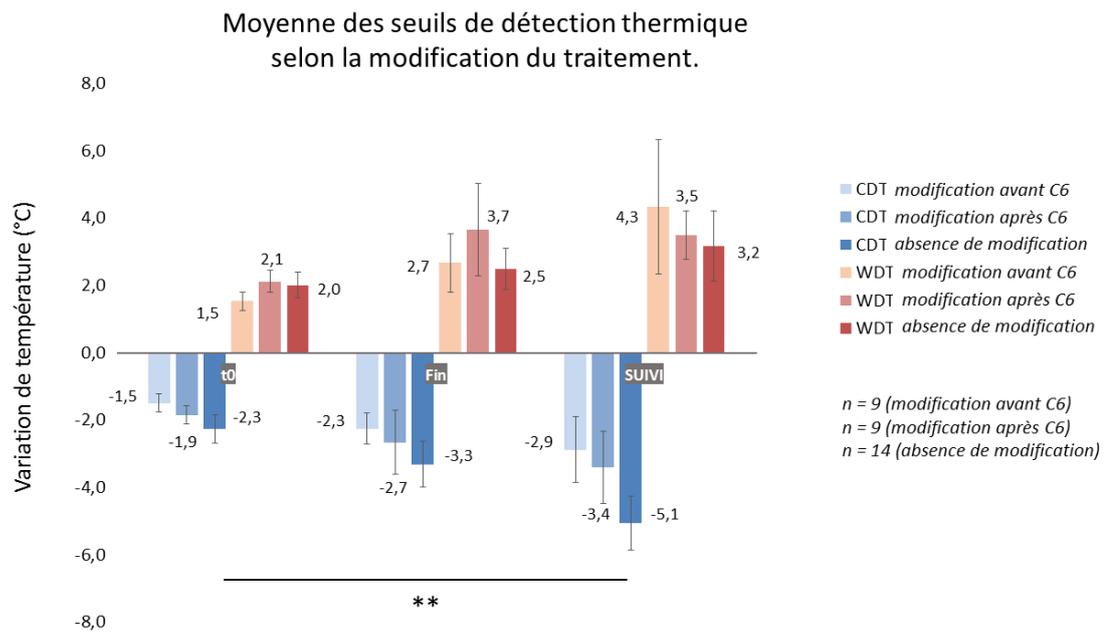


Figure 19| Evolution des seuils de détection thermique selon la cinétique d'adaptation posologique.

Pour le groupe "pas d'adaptation posologique", les CDT mesurés à la visite de fin et suivi sont supérieurs aux CDT mesurés en début de traitement ($p = 0,005$). Aucune autre différence n'a été mise en évidence chez les autres groupes.

Adaptation posologique avant le cycle 6, n = 9

Adaptation posologique après le cycle 6, n = 6

Pas d'adaptation posologique, n = 14

CDT = Cold Detection Threshold ; WDT = Warm Detection Threshold

** $p < 0,01$

La même analyse que précédemment est appliquée à l'étude de la sensibilité tactile. Les différents sous-scores au test de von Frey sont additionnés pour obtenir un score sur 35.

Les moyennes des scores de sensibilité tactile pour l'ensemble de la population ne diffèrent pas selon les visites (27,4 ; 27,7 ; 27,5 respectivement pour les visites t0, fin et suivi) (figure 20). Les mêmes comparaisons ont été effectuées en sous-groupes. Tout d'abord, les patients ayant reçu moins de trois mois de traitement ont été séparés de ceux ayant reçu plus de trois mois (figure 21). Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes quelle que soit la visite et entre les visites. Dans un deuxième temps, les patients ayant développé une neuropathie de grade 1 à six mois (n = 23) sont séparés de ceux ayant développé une neuropathie de grade 2 (n = 6) (figure 22). Aucune différence n'a été mise en évidence. Enfin, les patients ont été séparés en trois sous-groupes selon la cinétique de modification posologique : modification de la dose avant/au cycle 6 (n = 9), après le cycle 6 (n = 9) et pas de modification (n = 14). Là encore, aucune différence n'a été mise en évidence (figure 23). Cependant, on peut noter qu'à la visite t0 (la première visite), les patients ayant développé une neuropathie de grade 2 à six mois semblaient avoir une sensibilité tactile plus élevée que ceux qui avaient développé une neuropathie de type 1 (résultat non significatif). Par ailleurs, le score de sensibilité tactile semblait d'autant plus élevé (sensibilité élevée) que le traitement a été modifié précocement. Un test de corrélation de Spearman est pratiqué pour étudier l'éventuelle corrélation entre le seuil de détection thermique mesuré au début du traitement et le risque de modifier le traitement pour neurotoxicité. La valeur de rho obtenue est négative $\rho = -0,31$ pour une *p-value* de 0,07. Ce résultat est non significatif mais est en accord avec celui trouvé pour les seuils de détection thermique. Les patients ayant des sensibilités thermiques ou tactiles plus élevées en début de traitement sont-ils plus sujets à exprimer et/ou développer une NPIO ?

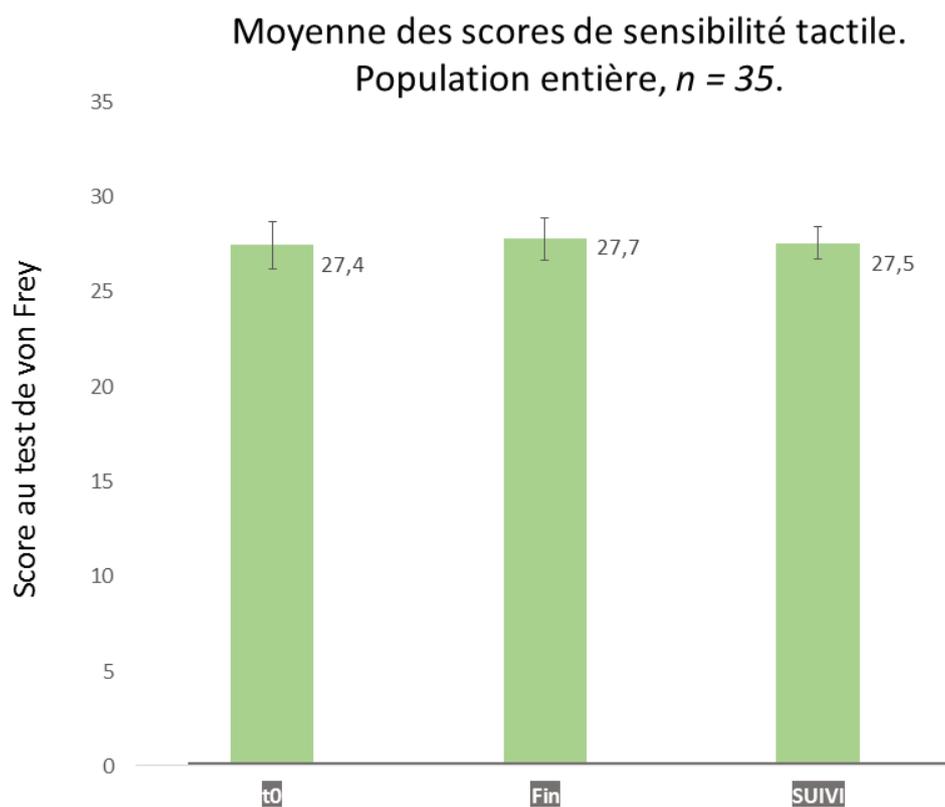


Figure 20 | Evolution des scores de sensibilité tactile au test du von Frey pour l'ensemble de la population.

n = 35 patients

Moyenne des scores de sensibilité tactile. selon la durée de traitement.

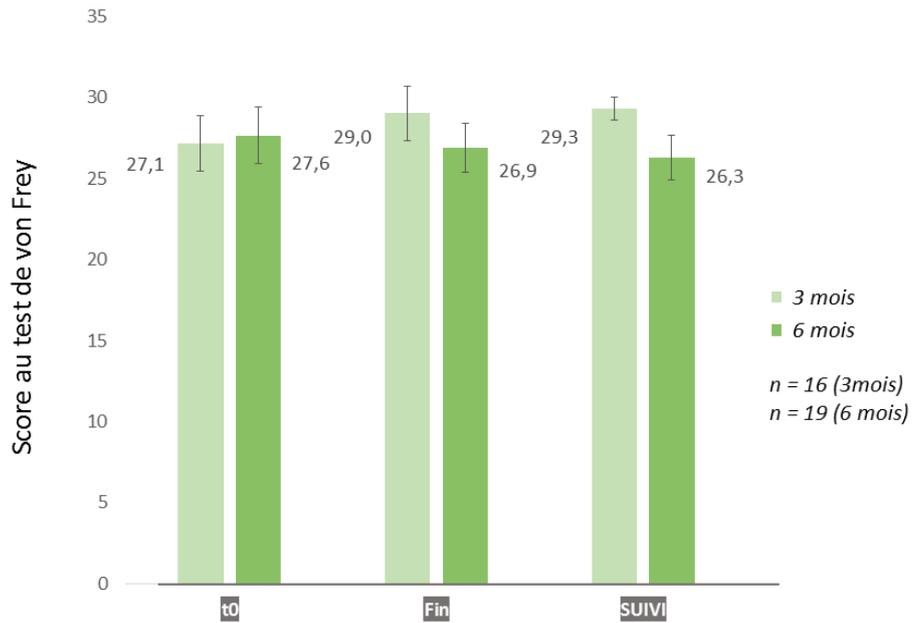


Figure 21 | Evolution des scores de sensibilité tactile au test du von Frey selon la durée du traitement.

Traitement inférieur à 3 mois, n = 16
Traitement supérieur à 3 mois, n = 19

Moyenne des scores de sensibilité tactile. selon le grade de neuropathie à 6 mois.

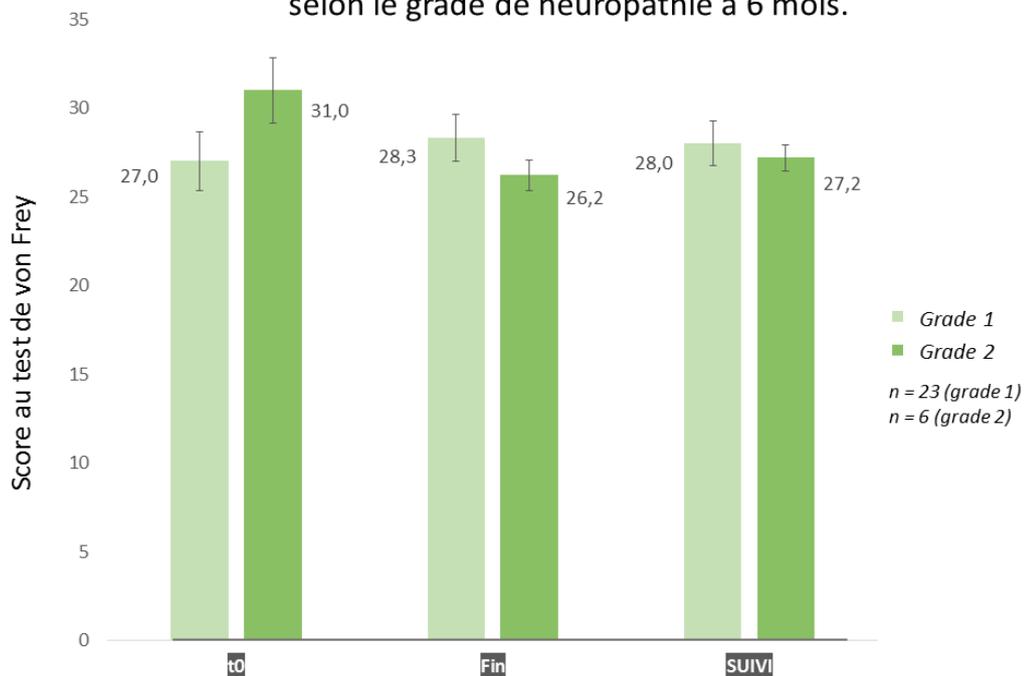


Figure 22 | Evolution des scores de sensibilité tactile au test du von Frey selon le grade de neuropathie.

Neuropathie de grade 1, n = 23
Neuropathie de grade 2, n = 6

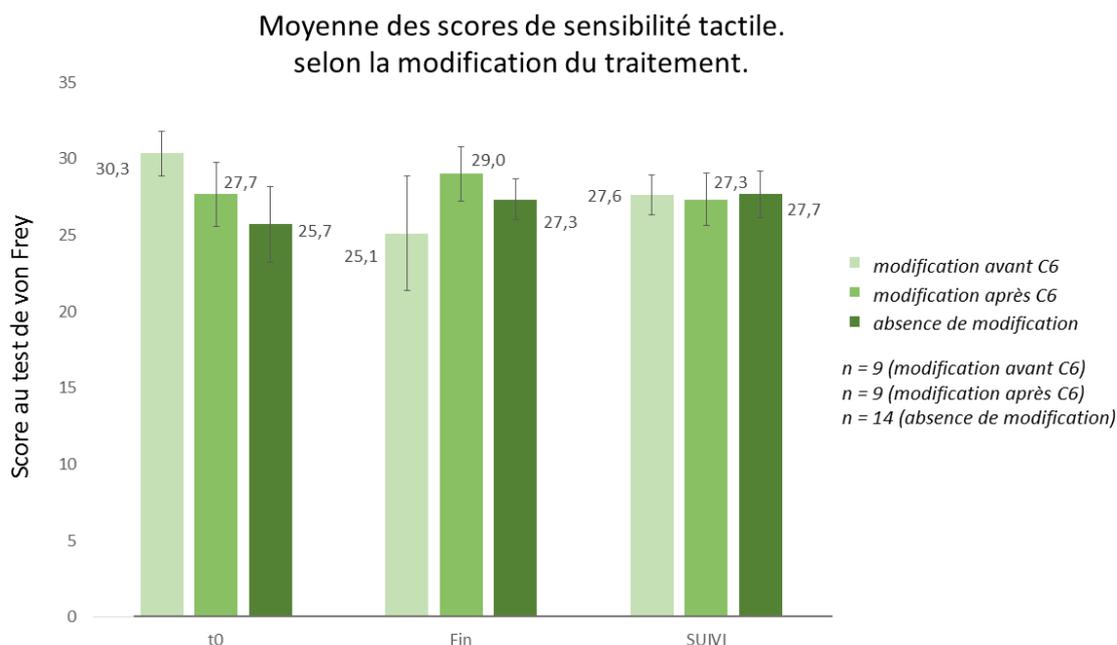


Figure 23 | Evolution des scores de sensibilité tactile au test du von Frey selon la cinétique d'adaptation posologique.

Adaptation posologique avant le cycle 6, n = 9

Adaptation posologique après le cycle 6, n = 6

Pas d'adaptation posologique, n = 14

1.2.3. Evolution de la douleur neuropathique

La douleur neuropathique a été évaluée grâce au thermotest (seuils de douleur thermique CPT, HPT) et au questionnaire NPSI (score numérique au questionnaire). Les seuils de douleur thermique (valeurs absolues) sont présentés sous forme de moyenne +/- erreur type (SEM, standard error of the mean). Des tests de Student appariés ont été réalisés pour comparer les moyennes entre elles. La proportion de patients ayant déclaré une douleur neuropathique (patients ayant obtenu un score strictement positif au NPSI) est consignée dans le tableau.

Les moyennes des CPT et HPT ne diffèrent pas pour l'ensemble de la population selon les visites (CPT = 13,5 °C ; 15,3 °C ; 12,1 °C ; HPT = 46,6 °C ; 46,3 °C ; 47,2 °C respectivement pour les visites t0, fin et suivi) (figure 24). Les mêmes comparaisons ont été effectuées en sous-groupes. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les groupes moins de trois mois et plus de trois mois à aucune visite. Enfin, aucune différence n'a été mise en évidence entre les sous-groupes élaborés selon le grade de neuropathie à six mois et la cinétique de modification posologique (figures 25 et 26).

Moyenne des seuils de douleur thermique.

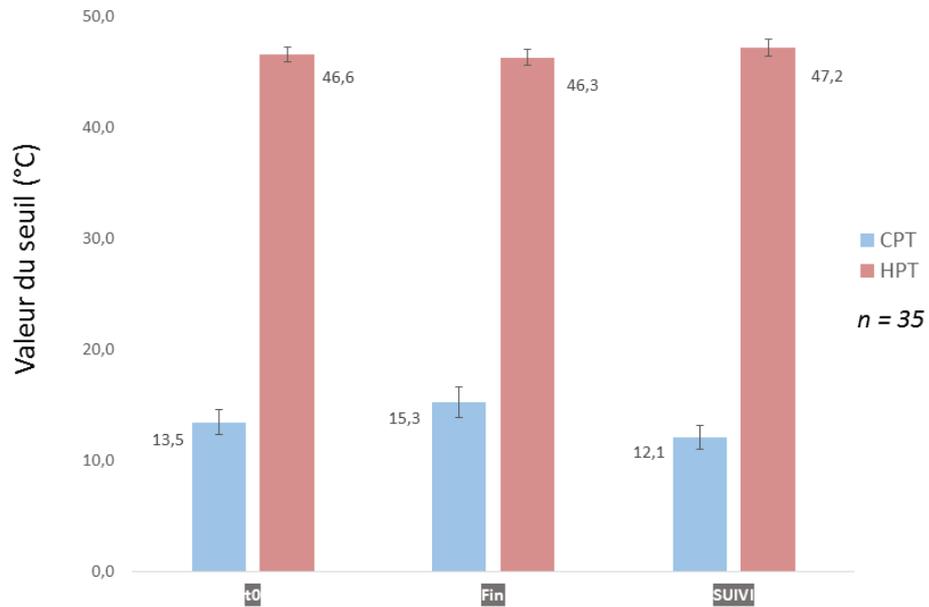


Figure 24 Evolution des seuils de douleur thermique pour l'ensemble de la population de l'étude.

CPT = Cold Pain Threshold ; HPT = Heat Pain Threshold

Moyenne des seuils de douleur thermique selon le grade de neuropathie à 6 mois.

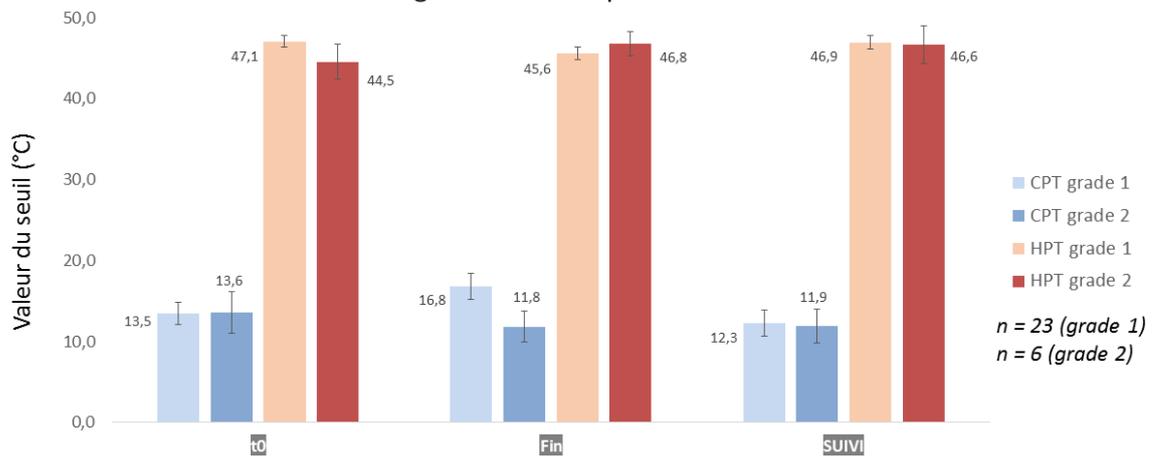


Figure 25 Evolution des seuils de douleur thermique selon le grade de neuropathie.

Neuropathie de grade 1, n = 23

Neuropathie de grade 2, n = 6

CPT = Cold Pain Threshold ; HPT = Heat Pain Threshold

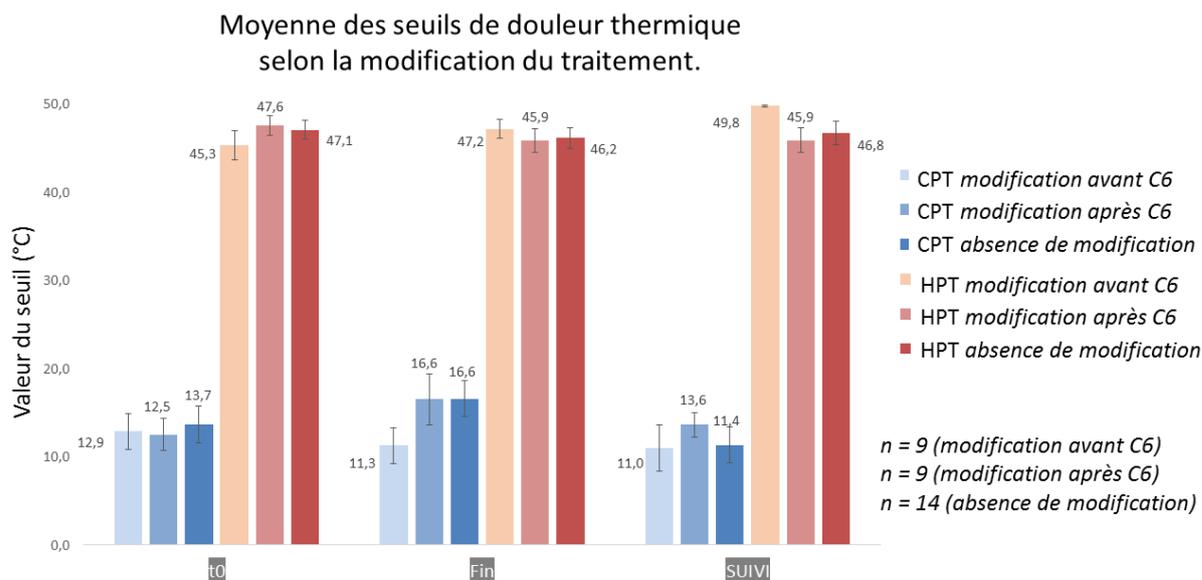


Figure 26 | Evolution des seuils de douleur thermique selon la cinétique d'adaptation posologique.

Adaptation posologique avant le cycle 6, n = 9

Adaptation posologique après le cycle 6, n = 6

Pas d'adaptation posologique, n = 14

CPT = Cold Pain Threshold ; HPT = Heat Pain Threshold

Le questionnaire NPSI a été administré à chaque visite. En début de traitement, aucun patient ne présente de douleur neuropathique. **A la fin du traitement, 44 % (12/27)** des patients obtiennent un score strictement positif au NPSI, c'est-à-dire qu'à peu près la moitié des patients présentent une neuropathie douloureuse (tableau 10). **En suivi, ils ne sont plus que 26 % (5/19).** Parmi les patients ayant développé une neuropathie de grade 1, 47 % (9/19) sont douloureux à la fin de leur traitement alors qu'ils ne sont plus que 8 % (1/12) à être douloureux en suivi. Concernant les patients de grade 2, ils sont 60% (3/5) à être douloureux en fin de traitement comme en suivi. Cependant, il ne s'agit pas exactement des mêmes patients. Enfin, parmi les patients ayant subi une modification précoce de la posologie, 37,5% (3/8) sont douloureux en fin de traitement, et 60 % (3/5) sont douloureux en suivi. Concernant les patients ayant subi une modification de traitement après le cycle 6, 57 % (4/7) sont douloureux et 17 % (1/6) sont douloureux en suivi. Enfin, parmi les patients n'ayant pas suivi de modification de traitement, 42 % (5/12) sont douloureux en fin de traitement et 12,5% (1/8) sont douloureux en suivi.

A ce stade, le lien entre le grade de neuropathie et la présence d'une douleur neuropathique a été étudié par un test du χ^2 d'indépendance ou à défaut, un test exact de Fisher. A la visite de fin de traitement, 47 % (9/19) de patients neuropathiques de type 1 étaient douloureux alors que 60 % (3/5) de patients neuropathiques de type 2 l'étaient. Il n'y a pas de différence entre les deux

groupes, les deux variables sont indépendantes ($p = 0,61$). A la visite de suivi, 8 % (1/12) de patients neuropathiques de type 1 étaient douloureux alors que 60 % (3/5) de patients neuropathiques de type 2 l'étaient. Cette différence est significative, **il y a un lien entre le grade de neuropathie et la présence d'une douleur à la visite de suivi** ($p = 0,05$). Les patients neuropathiques de type 2 sont plus sujets à développer une neuropathie douloureuse. De même, le lien entre la cinétique de modification posologique d'oxaliplatine et la présence d'une douleur neuropathique a été étudiée par un test du χ^2 . A la visite de fin de traitement, 37,5 % (3/8) ; 57 % (4/7) et 42 % (5/12) sont douloureux pour les groupes *modification posologique avant C6*, *modification posologique après C6* et groupe *aucune modification*, respectivement. Il n'y a pas de différence entre ces trois groupes, les deux variables sont indépendantes ($p = 0,72$). A la visite de suivi, 60 % (3/5) ; 17 % (1/6) et 12,5 % (1/8) sont douloureux pour les groupes *modification posologique avant C6*, *après C6* et *aucune modification*, respectivement. Il n'y a pas de différence entre ces trois groupes, les deux variables sont indépendantes ($p = 0,13$).

Parmi les patients douloureux, **39%** ont déclaré ressentir des **douleurs provoquées par un objet froid** (question 10, moyenne = 4,3/10) et **44% ont déclaré des douleurs se présentant comme des picotements ou des fourmillements** (questions 11 et 12, moyenne = 4,4/10).

	Population entière <i>n = 35</i>	Neuropathie (NIC-CTCAE)			Modification posologique		
		Grade 0 <i>n = 3</i>	Grade 1 <i>n = 23</i>	Grade 2 <i>n = 6</i>	≤ C6 <i>n = 9</i>	> C6 <i>n = 9</i>	Sans objet <i>n = 14</i>
t0 ; <i>n = 35</i>	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Fin ; <i>n = 27</i>	44 %	0 %	47 %	60 %	37,5 %	57 %	42 %
Suivi ; <i>n = 19</i>	26 %	50%	8 %	60 %	60 %	17 %	12,5 %

Tableau 10 | Proportion de patients ayant un score positif au questionnaire NPSI.

Population entière, n = 35

Patients neuropathiques de grade 1, n = 23

Patients neuropathiques de grade 2, n = 6

Adaptation posologique avant le cycle 6, n = 9

Adaptation posologique après le cycle 6, n = 6

Pas d'adaptation posologique, n = 14

1.3. Etude annexe : comparaison des seuils de sensibilité thermique au niveau de deux régions de la main

En pratiquant les tests, je me suis aperçu que la **plainte des patients concernait davantage le bout des doigts** que la **région de l'éminence thénar sur laquelle j'appliquais la thermode**, région habituellement utilisée pour quantifier la NPIO dans les essais cliniques. Il a donc été décidé de réaliser une étude annexe au sein de LIPIDOXA qui avait pour but de caractériser la région de la main la plus affectée par la NPIO. En d'autres termes, identifier la région de la main la plus appropriée pour mettre en évidence l'hypoesthésie induite par l'oxaliplatine. Il s'agissait de **comparer les seuils de sensibilité thermique au niveau de deux régions de la main : l'éminence thénar et le bout des doigts** (index, majeur et annulaire). J'ai été assisté d'une étudiante en master, Mihary Andriamamonjy, qui a pratiqué les examens neurologiques sur les patients.

Les patients inclus dans cette étude ancillaire sont ceux précédemment inclus dans LIPIDOXA et en cours de traitement (au-delà du cycle C6, *i.e.* trois mois de traitement). Ils ont été inclus sur une période de deux mois à l'été 2015. En complément de la batterie de tests pratiquée dans le cadre de l'étude LIPIDOXA, une évaluation bilatérale des seuils de sensibilité thermique a été pratiquée selon les mêmes paramètres que décrits précédemment. En effet, CDT, WDT, CPT et HPT ont été mesurés sur l'éminence thénar puis sur le bout des doigts (index, majeur et annulaire) de la main opposée, ainsi recommandé dans la littérature scientifique [120]. Les comparaisons ont reposé sur des tests non paramétriques de Wilcoxon au moyen du logiciel libre R (version 3.2.2). Dans un premier temps, nous avons comparé la moyenne des seuils de sensibilité thermique de l'échantillon de patients puis dans un second temps, nous avons comparé individuellement les seuils de sensibilité thermique de chaque patient.

Du 13 juillet au 4 septembre, **12 patients** ont été inclus dans l'étude ancillaire. La moyenne des **CDT** des patients était significativement **2,5 fois plus élevée** au niveau des **bouts des doigts** qu'au niveau de **l'éminence thénar** ($8,3\text{ °C} \pm 5,1\text{ °C}$; $3,4\text{ °C} \pm 2,5\text{ °C}$ respectivement $p = 2,8 \times 10^{-5}$). Pris individuellement, la variation des CDT excédait 200% pour cinq patients sur 12 (patients n°2 ; 3 ; 5 ; 8 ; 11). Les CDT étaient dans l'intervalle [$3,2\text{ °C}$ (patient 9) – $14,4\text{ °C}$ (patient 8)] et [$0,5\text{ °C}$ (patient 5) – $7,7\text{ °C}$ (patient 10)] respectivement pour bout des doigts et éminence thénar. En résumé, neuf patients sur 12 avaient un seuil de détection au froid plus élevé au niveau du bout des doigts qu'au niveau de l'éminence thénar.

Concernant les seuils de détection au chaud, de même, la moyenne des **WDT** des patients était significativement **2,1 fois plus élevée** au niveau des **bouts des doigts** qu'au niveau de **l'éminence thénar** ($7,6\text{ °C} \pm 3,7\text{ °C}$; $3,7\text{ °C} \pm 3,1\text{ °C}$ respectivement $p = 10^{-5}$). Pris individuellement, la variation

Neurotoxicité de l'oxaliplatine : de l'exploration clinique à la prise en charge éducative de la neuropathie.

des WDT excédait 200% pour 4 patients sur 12 (patients n°2 ; 3 ; 5 ; 7). Les WDT étaient dans l'intervalle [2,4 °C (patient 12) – 15,6 °C (patient 11)] et [0,8 °C (patient 5) – 11 °C (patient 11)] respectivement pour bout des doigts et éminence thénar. En résumé, huit patients sur 12 avaient un seuil de détection au chaud plus élevé au niveau du bout des doigts qu'au niveau de l'éminence thénar.

En matière de seuils de douleur, la moyenne des CPT était 12% plus élevée au niveau du bout des doigts qu'au niveau de l'éminence thénar (21,8°C vs 19,5°C ; $p = 0,039$). La moyenne des HPT n'était pas significativement différente entre le bout des doigts et l'éminence thénar. Les résultats de cette étude montrent que l'hypoesthésie qui survient sous traitement est très distale puisque qu'elle est davantage prononcée dans le bout du doigt qu'au niveau de la paume. Il pourrait être pertinent de confirmer ce résultat par une seconde étude palliant les faiblesses de cette étude ancillaire, c'est-à-dire mesure des seuils de sensibilité thermique en début de traitement, inclusion de plus de patients et éventuellement évaluation de la sensibilité tactile. Ce résultat est utile pour optimiser la méthodologie de quantification de la NPIO pour des éventuelles études ultérieures.

Les résultats de l'étude ancillaire ont fait l'objet d'une publication au *Journal of Clinical Neurophysiology* (ci-après).

ORIGINAL RESEARCH

Quantification of Chronic Oxaliplatin-Induced Hypesthesia in Two Areas of the Hand

Mihary Andriamamonjy,* Jean-Baptiste Delmotte,* Francesco Savinelli,† Helene Beaussier,* and Francois Coudore‡§

*Clinical Research Center, Paris Saint Joseph Hospital, Paris, France; †Oncology Department, Paris Saint Joseph Hospital, Paris, France; ‡Microbiology Unit, Paris Saint Joseph Hospital, Paris, France; and §CESP, INSERM UMRS 1178, Fac Pharmacie, Univ Paris-Saclay, Univ Paris Sud, Ch tenay-Malabry, France.

Introduction: Oxaliplatin is a platinum derivate widely used in cancer treatment but producing dose-limiting peripheral neurotoxicity. Acute neuropathy is characterized by a transient cold-induced distal allodynia, whereas chronic neuropathy leads to sensory loss. To design a method for quantitative assessment of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy, we developed a study that aims to characterize the most appropriate skin area of the hand to perform sensory tests.

Methods: We included patients treated for at least 6 months with oxaliplatin. Thermal sensory tests are assessed using the Thermotest (Somedic) and consist in measuring thermal thresholds in the thenar and in the fingertips of the opposite hand. Results are analyzed using T-Tests comparing thermal sensory thresholds between the two areas of the hand, globally and then individually.

Results: In 7 weeks, 12 patients (7 men and 5 women; mean age: 64.5 years) were included, all treated with FOLFOX protocol.

Thermal detection thresholds measured on the fingertips are 146% and 108% greater than the ones measured on the palm for cold and warm, respectively ($P < 0.0001$). Thermal pain thresholds are difficult to interpret. Regarding individual tests, 9/12 patients and 8/12 patients experienced hypesthesia to cold and warm, respectively.

Conclusions: These results reveal that distal hypesthesia occurring under treatment with oxaliplatin is markedly pronounced in the fingertips; however, as thermal threshold is unknown before treatment, it is difficult to assert that fingertip thermal hypesthesia has developed under treatment. Finally, this short study may be useful to design a method for quantifying oxaliplatin-induced neuropathy.

Key Words: Peripheral neuropathy, Oxaliplatin, Hypesthesia, Quantitative sensory testing.

(J Clin Neurophysiol 2016;00: 1–6)

Oxaliplatin is a platinum-based cytotoxic drug widely used in oncology. Its effectiveness is recognized as first-line treatment of gastrointestinal cancers. However, its use is limited by the development of a disabling peripheral neuropathy. Although this side effect occurs very frequently, the pathophysiology of the development of oxaliplatin-induced neuropathy (OIN) is not well understood. Oxaliplatin-induced neuropathy occurs preferentially in the distal part of the members and is characterized by a transient cold-induced distal allodynia and dysesthesia, whereas chronic neuropathy leads to permanent sensory loss, dysesthesia, and functional impairment.^{1–3} Oxaliplatin-induced neuropathy has a negative association with quality of life, and these considerations are major issues for palliative care cancer.⁴ Performing a clinical trial dealing with oxaliplatin side effects, we noticed that patients experienced greater trouble in the fingertip than in the thenar hand area used in the clinical trial to quantify OIN. Indeed, painful complaints reported by patients concerned abnormal pricking and tingling at the upper extremities. To precisely characterize thermal sensory impairment after chronic exposure to oxaliplatin, we designed a short study that aims to characterize the most affected hand area by OIN. In other

words, the objective is to identify the most appropriate hand area to highlight this hypesthesia and finally optimize methodology of clinical or biological study dealing with OIN.

MATERIALS AND METHODS

Patients' Study

Patients included were above 18 years and had gastrointestinal cancer at any stages. They were recruited in the oncology department of Paris Saint Joseph Hospital. They were treated with oxaliplatin (FOLFOX protocol) for at least 3 months (six cycles). Other inclusion criteria were treatment-naïve oxaliplatin and free from preexisting neuropathy. Every 14 days, oxaliplatin is infused in 2 hours at the dose of 85 mg/m² and associated with 5-fluorouracil and calcium folinate. The study obtained approval from the ethics committee of Ile de France II (CPP Ile de France II). Patients provided written informed consent before study participation. This study was prospectively registered at clinicaltrials.gov (NCT02169908) and is conducted according to the Declaration of Helsinki II.

Quantitative Sensory Testing

From July to September 2015, patients underwent a bilateral evaluation of thermal sensitivity thresholds at two separate areas of the hand: the thenar and the fingertips. Thermal sensory tests were assessed using the computer-controlled Thermotest device (Somedic AB, Sweden) and consisted in measuring four

The authors have no conflicts of interest to disclose.

The Clinical Research Center has received grants from Roche laboratory (Paris, France) and APICIL foundation (Lyon, France) to support the studies promoted by Paris Saint Joseph Hospital.

Address correspondence and reprint requests to Jean-Baptiste Delmotte, PharmD, PhD student, Clinical Research Center, Hôpital Paris Saint Joseph, 185 rue Raymond Losserand, 75014 Paris, France; e-mail: jbdelmotte@gmail.com.

Copyright © 2016 by the American Clinical Neurophysiology Society

ISSN: 0736-0258/16/0000-0001

DOI 10.1097/WNP.0000000000000347

clinicalneurophys.com

Journal of Clinical Neurophysiology Volume 00, Number 00, Month 2016 1

Copyright © by the American Clinical Neurophysiology Society. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

TABLE 1. Patients Characteristics

Age (mean ± SD)	64.5 ± 11.7
Sex	
Male	7 (58%)
Female	5 (42%)
Primary disease	
Colon	7
Rectum	2
Colon and rectum	1
Stomach	2
Tumor node metastasis (TNM) stage	
I	0
II	1
III	5
IV	6
Cycles (C)	
C6-C12	8
Follow-up (C12 + 3 months)	4
Neuropathy grade (according to CTCAE v4.0)	
I	6
II	5
III	1

CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events.

parameters: cold detection threshold (CDT); warm detection threshold (WDT); cold pain threshold (CPT); and heat pain threshold (HPT) in the thenar of one hand and then in the fingertips (forefinger, middle finger, and ring finger) of the opposite hand, as recommended in scientific literature.⁵ Thermal stimuli were applied using a 25-mm wide and 50-mm high Peltier probe applied to the skin. The ThermoTest device was set at a baseline temperature of 32°C and stimulus was delivered at 1°C/second in both directions to a defined and stable value (5°C or 50°C). Thresholds measurement was based on the method of limits.⁶ For heat and cold detection or pain thresholds, patients were instructed to indicate by clicking on a mouse when they felt a change in temperature or when they could no longer tolerate the temperature, respectively. Mean thresholds of three consecutive measurements, spaced by a random period of 4 to 10 seconds, were calculated.

Data Analysis

Data were analyzed using Wilcoxon signed rank test comparing thermal sensory thresholds between the two areas of the hand: thenar eminence and fingertips. In the first step, analyses were performed globally on all patients combined and in the second step individually for each patient. We considered

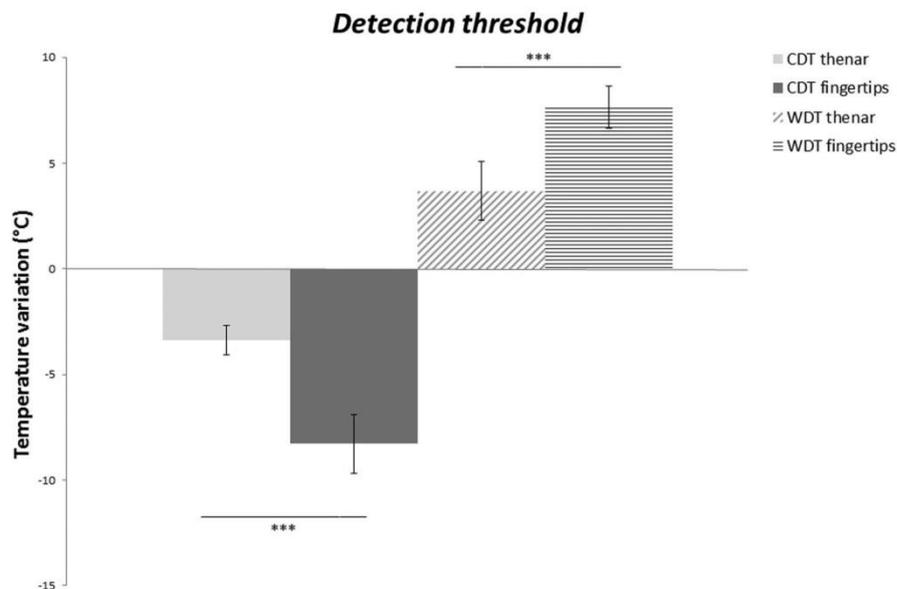


FIG. 1. Cold and warm detection threshold values on thenar or fingertips. Values represent mean ± standard error of mean of temperature differences between detection and basal temperatures on thenar or fingertips after a cold (cold detection threshold, CDT) or a warm stimulation (warm detection threshold, WDT) using the ThermoTest device (Somedic) in 12 oxaliplatin-treated patients (64.5 ± 11.7 years) (85 mg/m², more than 6 cycles of treatment). The light gray bar histogram represents the cold detection threshold measured on the thenar. The dark gray bar histogram represents the cold detection threshold measured on the fingertips. The slanting hatched bar histogram represents the warm detection threshold measured on the thenar and the horizontal hatched bar histogram represents the warm detection threshold measured on the fingertips. The 0-degree line corresponds to the basal temperature of the thermode (i.e., 32°C). Statistical analysis use Student t-test. *P < 0.05; **P < 0.01; ***P < 0.001.

significant differences between the thermal sensory thresholds for *P* values lower than 0.05. Both analyses were performed with the statistical software R (version 3.2.2).

RESULTS

From the 13th of July to the 4th of September 2015, 12 patients were included. Demographic and clinical characteristics are described in Table 1. The neuropathy grade was based on the Common Terminology Criteria for Adverse Events, an assessment of chemotherapy-induced side effects based only on symptoms. Results showed significant differences in thermal detection thresholds between the values measured at the two areas.

Globally, the mean of CDT measured on the fingertips was significantly higher than the mean of CDT measured on the thenar eminence ($8.28 \pm 5.07^\circ\text{C}$; $3.37 \pm 2.45^\circ\text{C}$ respectively, $P = 2.77 \times 10^{-5}$). (Fig. 1). Individually, the variation of detection thresholds between thenar and fingertips exceeded 200% for 5

patients of 12 (n°2, 3, 5, 8, and 11). Increases of CDT were in the range of 3.2°C [patient 9] – 14.4°C [patient 8] and 0.5°C [patient 5] – 7.7°C [patient 10]), respectively, for fingertips and thenar (Fig. 2). In summary, 9 patients of 12 had less sensitivity to cold detection in the fingertips than in the thenar.

In terms of warm detection, mean of WDT measured on the fingertips was also statistically higher than that measured on the thenar ($7.65 \pm 3.69^\circ\text{C}$; $3.68 \pm 3.06^\circ\text{C}$, respectively, $P = 10^{-5}$) (Fig. 1). Individually, variation of detection thresholds between thenar and fingertips exceeded 200% for 4 patients of 12 (n°2, 3, 5, 7). Increases of WDT were in the range of 2.4°C [patient n°12] – 15.6°C [patient n°11] and 0.8°C [patient n°5] – 11°C [patient n°11]), respectively, for fingertips and thenar (Fig. 2). In summary, 8 patients of 12 had less sensitivity to warm detection in the fingertips than in the thenar.

In terms of pain, the values of CPT and HPT were similar in the thenar and the fingertips (Figs. 3 and 4). The CPT measured on the fingertip was 12% higher than the one measured on the thenar (21.78°C vs. 19.52°C ; $P = 0.039$); the HPT measured on the fingertips was not statistically different than the one measured

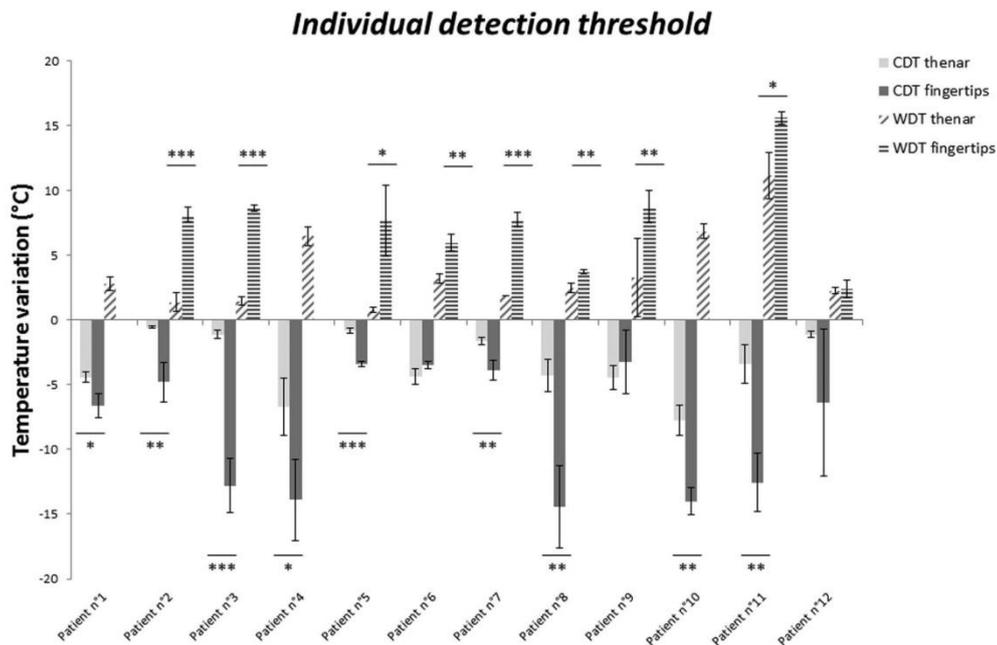


FIG. 2. Individual values of cold and warm detection threshold values on thenar or fingertips. Values represent mean \pm standard error of mean of three measures of temperature differences between detection and basal temperatures on thenar or fingertips after a cold (cold detection threshold, CDT) or a warm stimulation (warm detection threshold, WDT) using the Thermostest device (Somedic) in each oxaliplatin-treated patient (85 mg/m^2 , more than 6 cycles of treatment). The light gray bar histogram represents the cold detection threshold measured on the thenar. The dark gray bar histogram represents the cold detection threshold measured on the fingertips. The slanting hatched bar histogram represents the warm detection threshold measured on the thenar and the horizontal hatched bar histogram represents the warm detection threshold measured on the fingertips. The 0-degree line corresponds to the basal temperature of the thermode (i.e., 32°C). Statistical analysis use Student *t*-test. **P* < 0.05; ***P* < 0.01; ****P* < 0.001.

on the palm (15.8°C vs. 15°C; $P = 0.322$). Regarding individual tests, only 4/12 patients and 2/12 patients experienced a modification in their CPT and HPT, respectively.

DISCUSSION

Our present results show pronounced local differences between two different contact areas of the hand of oxaliplatin-treated patients: the fingertips and the thenar. We observe that hypesthesia is markedly pronounced in the fingertips. However, the lack of information regarding fingertip thermal sensitivity at the beginning of our study may disturb the interpretation of our results because we did not quantify the difference before treatment. Such a difference was previously observed for cold and warm sensitivity in healthy adults,⁷ but temperature differences between fingertips and thenar were higher in our oxaliplatin-treated cohort. Indeed, the gap between fingertips and thenar is 4.91°C in our study versus 0.40°C in Stevens' "study for cold detection threshold" and 3.96 in our study versus

0.55°C in Stevens' "study for warm detection threshold." Because of their important number of healthy patients, we can assume that that the Stevens' "study values represent references ones and correspond to values at the start of our study."

Temperature sensitivity is mediated by thinly myelinated A-delta (cold) and unmyelinated C (warm) nerve fibers. The highest observed OXA-induced hypesthesia in fingertips may be discussed in terms of nerve fibers and receptors. The A-delta fibers transmit perception to cold and pain, whereas the C fibers transmit perception to warm and pain. Thermoreceptors are located on free nerve endings of A-delta and C fibers. The distribution of these sensory innervations could differ markedly between the different areas of the hand in a same individual. These asymmetries also concern the dorsum of the fingers, particularly, for the dorsal branch of the ulnar nerve but also for the superficial branch of the radial nerve.⁸ Moreover, the density of skin thermoreceptors is very variable, but it is less important than density of mechanoreceptors. Cold-sensitive items (1–5 cold points per square centimeter in the hand) are more abundant than the warm-sensitive items (0.4 warm points per square centimeter

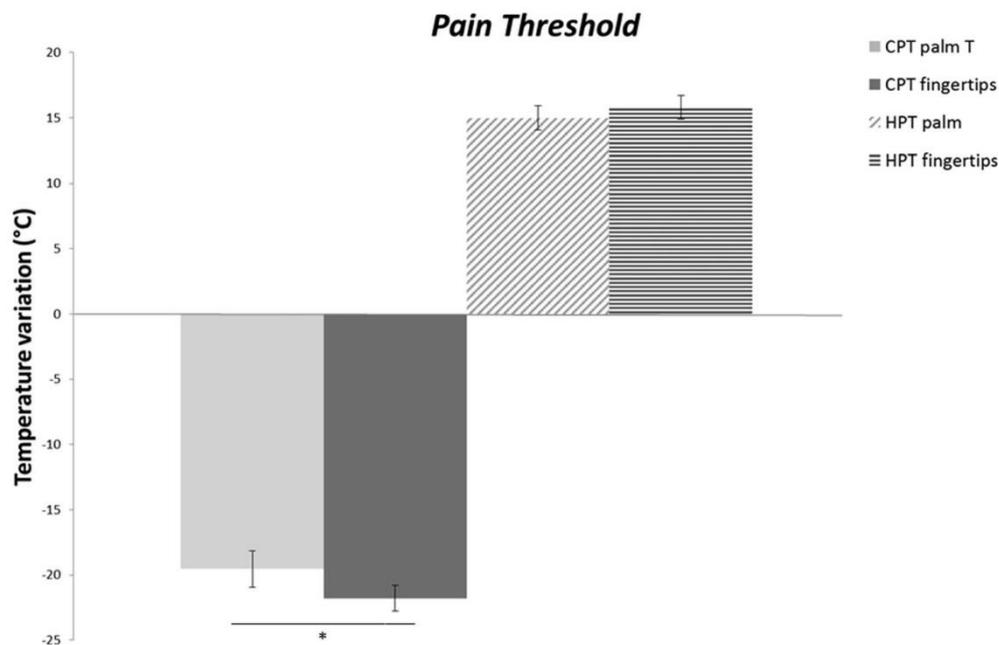


FIG. 3. Cold and heat pain threshold values on thenar or fingertips. Values represent mean \pm standard error of mean of temperature differences between detection and basal temperatures on thenar or fingertips after a cold (cold pain threshold, CPT) or a heat stimulation (heat pain threshold, HPT) using the ThermoTest device (Somedic) in 12 oxaliplatin-treated patients (64.5 ± 11.7 years) (85 mg/m^2 , more than 6 cycles of treatment). The light gray bar histogram represents the cold pain threshold measured on the thenar. The dark gray bar histogram represents the cold pain threshold measured on the fingertips. The slanting hatched bar histogram represents the heat pain threshold measured on the thenar and the horizontal hatched bar histogram represents the heat pain threshold measured on the fingertips. The 0-degree line corresponds to the basal temperature of the thermode (i.e., 32°C). Statistical analysis use Student *t*-test. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$.

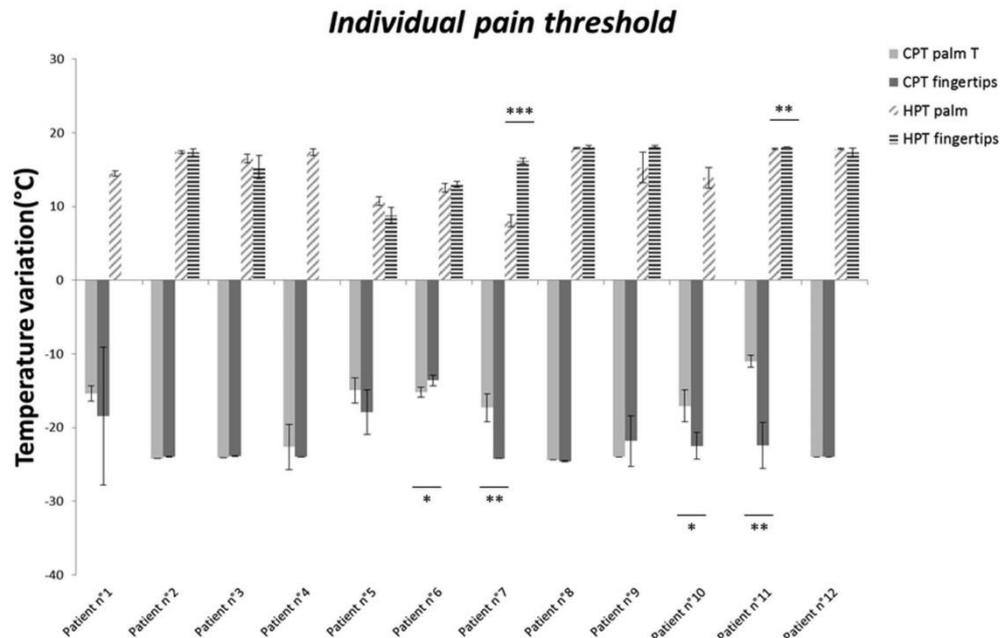


FIG. 4. Individual values of cold pain threshold (CPT) and heat pain threshold (HPT) values. Values represent mean \pm standard error of mean of three measures of temperature differences between painful and basal temperatures on thenar or fingertips after a cold (cold pain threshold) or a heat stimulation (heat pain threshold) using the ThermoTest device (Somedic) in each oxaliplatin-treated patient (85 mg/m², more than 6 cycles of treatment). The light gray bar histogram represents the cold pain threshold measured on the thenar. The dark gray bar histogram represents the CPDT measured on the fingertips. The slanting hatched bar histogram represents the heat pain threshold measured on the thenar and the horizontal hatched bar histogram represents the heat pain threshold measured on the fingertips. The 0-degree line corresponds to the basal temperature of the thermode (i.e., 32°C). Statistical analysis using Student *t* test. Statistical analysis use Student *t*-test. **P* < 0.05; ***P* < 0.01; ****P* < 0.001.

in the hand).⁹ Because of the proximo-distal gradient in mechanosensory receptors density in the hand, the concentration of the mechanosensory receptors is higher in the distal parts of the hand than in the thenar.¹⁰ As a consequence, there seems to be a lower innervation density of fibers transmitting thermal sensation in fingertips, possibly due to higher mechanoreceptor density.¹¹ Oxaliplatin have been involved in a process of nerve fibers loss that innervate the epidermis.^{12–14} These intraepidermal nerve fibers (IENFs) are free nerve endings of A-delta and C fibers that enter the epidermis. Other studies have found that IENF loss is most pronounced in areas specific to pain and that loss of IENF is observed in a host of chronic painful neuropathic conditions. As a consequence, we can suppose that oxaliplatin produces a robust painful neuropathy resulting in the loss of IENFs inducing a chronic hypesthesia to cold and warm.¹⁵ However, patients with cancer commonly present a sensorimotor deficit before treatment and these deficits seem to result from disease-related decrease in IENF densities, even before starting chemotherapy.^{13,16} Preexisting sub-clinical neuropathy is likely to progress to grade 2 and 3 chronic neuropathy.¹⁷ This suggests that neurotoxic chemotherapeutic

agents cannot be solely blamed for the neuropathic pain but may reveal and intensify a subclinical condition.

Concerning the patients enrolled in the study, we can assert they are free from clinically objectified neuropathy at the beginning of the treatment: all patients included were grade 0 according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events and were rated 0 on the Neuropathic Pain Symptoms Inventory scale. This subclinical neuropathy can be detected thanks to QST assessment.¹⁶ In the framework of the parent study, we did measure palm-CDT and -WDT in the 12 patients at the beginning of the treatment. According to our normal values of palm-CDT and -WDT, we have obtained in 20 healthy volunteers (normal values of CDT: <3.5°C and WDT: <2.8°C), 3 OXA-treated patients had pathologic values for CDT and WDT (patients 1; 4; and 7); one OXA-treated patient had pathologic values for CDT only (patient 12) and one for WDT only (patient 11). Among these 5 patients, only one experienced an increase of CDT by more than 200% (patient 7).

In terms of receptor channels, cold sensations are detected by transient receptor potential melastin 8 (TRPM8) and TRPA1

receptor. Kawashiri demonstrated that oxaliplatin and oxalate ions increased membrane expression of TRPM8 in neuronal cultures of murine dorsal root ganglia.^{18,19} TRPM8 antagonists as capsaizepine, inhibits acute cold allodynia induced by oxaliplatin.²⁰ These observations suggest that oxaliplatin sensitizes the body to cold by potentiating expression of TRPM8 receptors in acute neuropathy. Because of the deleterious characteristics of OXA on TRPM8, it would be appropriate to study the role of this receptor in the development of OIN.

The results of this study reveal that distal hypesthesia occurring under treatment with oxaliplatin is markedly pronounced in the fingertip. The lack of information regarding fingertip thermal sensitivity at the beginning of the study can disturb the interpretation. According to scientific literature, thermal thresholds are usually higher in the fingertips than in the eminence thenar but these differences are not as important as the ones presented in our study. The results of this ancillary study may be useful to optimize the methodology for quantifying OIN. We could improve this study by performing thermal sensory measures on the fingertips before treatment to allow comparisons of thermal sensitivity before and after exposure to oxaliplatin and performing tactile sensory measures on the fingertips because this area is more sensitive to tactile stimuli. Moreover, the study could be improved by electrophysiological studies such as nerve conduction studies in parallel to the QST to better diagnose chronic polyneuropathies induced by oxaliplatin.²¹

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Pr C. Dubray from CIC-501 Clermont-Ferrand (France) for his expertise, M. Benkacimi, L. Bendjemar, O. Maiga, and A. Le Neindre from local clinical research center and B. Johansson from SOMEDIC (Sweden) for his technical assistance.

REFERENCES

1. Attal N, Bouhassira D, Gautron M, et al. Thermal hyperalgesia as a marker of oxaliplatin neurotoxicity: a prospective quantified sensory assessment study. *Pain* 2009;144:245–252.
2. Binder A, Stengel M, Maag R, et al. Pain in oxaliplatin-induced neuropathy—sensitisation in the peripheral and central nociceptive system. *Eur J Cancer Oxf Engl* 2007;43:2658–2663.
3. Kokotis P, Schmelz M, Kostouros E, et al. Oxaliplatin-induced neuropathy: a long-term clinical and neurophysiologic follow-up study. *Clin Colorectal Cancer Epub February* 27, 2016.
4. Mols F, Beijers T, Vreugdenhil G, van de Poll-Franse L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review. *Support Care Cancer* 2014;22:2261–2269.
5. Ng Wing Tin S, Ciampi de Andrade D, Goujon C, Planté-Bordeneuve V, Créange A, Lefaucheur JP. Sensory correlates of pain in peripheral neuropathies. *Clin Neurophysiol* 2014;125:1048–1058.
6. Shy ME, Frohman EM, So YT, et al. Quantitative sensory testing report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;60:898–904.
7. Stevens JC, Choo KK. Temperature sensitivity of the body surface over the life span. *Somatosens Mot Res* 1998;15:13–28.
8. Stappaerts KH, Van Hees J, Van Den Broeck EA. Peripheral cutaneous nerve distribution to the fingers. *Physiother Res Int* 1996;1:41–49.
9. Schmidt RF, Thews G. *Human physiology*. Springer Science & Business Media, 2013.
10. Johansson RS. Tactile sensibility in the human hand: receptive field characteristics of mechanoreceptive units in the glabrous skin area. *J Physiol* 1978;281:101–125.
11. Wakolbinger R, Roche AD, Stockinger T, Gustorff B, Aszmann OC. Multiregion thermal sensitivity mapping of the hand. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014;67:1541–1547.
12. Boyette-Davis J, Dougherty P. Protection against oxaliplatin-induced mechanical hyperalgesia and intraepidermal nerve fiber loss by minocycline. *Exp Neurol* 2011;229:353–357.
13. Koskinen MJ, Kautio AL, Haanpää ML, et al. Intraepidermal nerve fiber density in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Anticancer Res* 2011;31:4413–4416.
14. Yeo JH, Yoon SY, Kwon SK, et al. Repetitive acupuncture point treatment with diluted bee venom relieves mechanical allodynia and restores intraepidermal nerve fiber loss in oxaliplatin-induced neuropathic mice. *J Pain* 2016;17:298–309.
15. Nolano M, Simone DA, Wendelschafer-Crabb G, Johnson T, Hazen E, Kennedy WR. Topical capsaicin in humans: parallel loss of epidermal nerve fibers and pain sensation. *Pain* 1999;81:135–145.
16. Kosturakis A, He Z, Li Y, et al. Subclinical peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma before chemotherapy is correlated with decreased fingertip innervation density. *J Clin Oncol* 2014;32:3156–3162.
17. Reddy SM, Vergo MT, Paice JA, et al. Quantitative sensory testing at baseline and during cycle 1 oxaliplatin infusion detects subclinical peripheral neuropathy and predicts clinically overt chronic neuropathy in gastrointestinal malignancies. *Clin Colorectal Cancer* 2016;15:37–46.
18. Boyette-Davis J, Walters E, Dougherty PM. Mechanisms involved in the development of chemotherapy-induced neuropathy. *Pain Manag* 2015;5:285–296.
19. Kawashiri T, Egashira N, Kurobe K, et al. L type Ca²⁺ channel blockers prevent oxaliplatin-induced cold hyperalgesia and TRPM8 overexpression in rats. *Mol Pain* 2012;8:7–17.
20. Gauchan P, Andoh T, Kato A, Kuraishi Y. Involvement of increased expression of transient receptor potential melastatin 8 in oxaliplatin-induced cold allodynia in mice. *Neurosci Lett* 2009;458:93–95.
21. Kröigård T, Schröder H, Qvortrup C, et al. Characterization and diagnostic evaluation of chronic polyneuropathies induced by oxaliplatin and docetaxel comparing skin biopsy to quantitative sensory testing and nerve conduction studies. *Eur J Neurol* 2014;21:623–629.

1.4. Discussion générale de l'étude LIPIDOXA

1.4.1. A propos de la population de l'étude LIPIDOXA

Concernant l'étude de la **relation entre le grade de NPIO à six mois et la dose cumulée d'oxaliplatine**, il n'a pas été mise en évidence de relation positive entre ces deux variables contrairement à ce qui est décrit dans la littérature [119]. En effet, les patients souffrant d'une neuropathie de grade 2 avaient reçu en moyenne moins d'oxaliplatine que ceux souffrant d'une neuropathie de grade 1 (950 mg contre 1350 mg respectivement, $p = 0,03$; test non paramétrique de Wilcoxon). De même, les trois patients ne souffrant pas de neuropathie avaient reçu en moyenne moins d'oxaliplatine que ceux souffrant d'une neuropathie de grade 1 (485 mg contre 950 mg respectivement, $p = 0,001$; test non paramétrique de Wilcoxon). Une revue systématique publiée en 2014 a étudié la relation entre la dose cumulée d'oxaliplatine et le grade NPIO [119]. Quatorze études ont été analysées ($n = 3\ 869$ patients traités par oxaliplatine pour cancer colorectal). Le critère de jugement clinique était le score au NCI-CTCAE et le degré de neuropathie était compris entre 0 et 3. Sur les 14 études, seulement six ont étudié le lien entre le grade de neuropathie et la dose cumulée. Parmi celles-ci, une seule n'a pas mis en évidence de relation entre les deux variables. Il s'agit d'une étude ayant inclus 45 patients traités par oxaliplatine ou cisplatine [121].

Concernant le lien entre les variables stade du cancer et neuropathie (grade NCI-CTCAE ou notion de modification de dose), le nombre de patients souffrant d'une neuropathie de grade 2 est statistiquement plus élevé dans le groupe *cancer de grade III*. Inversement, dans le groupe *cancer de grade I ou II*, aucun patient ne souffre de neuropathie de grade 2. Il convient de préciser que les trois groupes (grade I et II : $m = 1384$ mg ; grade III : $m = 1143$ mg ; grade IV : $m = 1055$ mg) ont reçu en moyenne des doses cumulées d'oxaliplatine non statistiquement différentes entre elles (test ANOVA, $p > 0,05$). Ceci vient suggérer le fait que la **maladie cancéreuse prédispose** au développement des **neuropathies**. En effet, les patients atteints d'un cancer présentent généralement un déficit sensorimoteur, souvent infra-clinique, avant même de débiter le traitement anticancéreux [43], [44].

Concernant l'étude des seuils de sensibilité thermique, cette première analyse met en évidence le développement d'une hypoesthésie aux stimuli thermiques six mois après l'arrêt de l'oxaliplatine, ce qui est révélateur d'un processus neurotoxique qui se poursuit même après l'arrêt du traitement [121]. Les variations des seuils de détection au froid (entre -3 °C et -4 °C) et les variations du seuil de détection au chaud entre $+2,5$ °C et $+3,5$ °C) mesurées en cours de traitement sont en accord avec ceux publiés dans des études antérieures [26]. Cependant, peu

d'études s'intéressent à l'évolution de ces seuils après arrêt du traitement et suivent les patients sur des durées plus longues [98]. L'équipe de Park a montré que la perte de sensibilité subsistait deux ans après l'arrêt de l'oxaliplatine ce qui est en accord avec le développement de l'hypoesthésie thermique mise en évidence dans la population de LIPIDOXA [122].

Des auteurs ont publié des valeurs de référence des seuils de sensibilité thermique physiologiques [115], [117], [118]. Néanmoins, dans la mesure où la méthodologie de mesure des seuils de sensibilité thermique diffère d'une étude à une autre, l'interprétation de la comparaison des données entre nos données et celles de la littérature peut s'avérer délicate. Ainsi, nous avons ici réalisé l'estimation des valeurs physiologiques de la sensibilité thermique dans un premier groupe de 20 **volontaires sains**. En avril 2014, 20 volontaires sains (12 hommes, 8 femmes) issus du personnel du service d'oncologie et de la PUI sont inclus dans cette étude annexe. La méthodologie standardisée de l'étude LIPIDOXA a été utilisée pour mesurer chez ces volontaires les seuils de détection thermique (CDT, WDT) et les seuils de douleur thermique (CPT, HPT). L'âge et le sexe de chaque sujet sont renseignés dans la base de données. La moyenne des CDT obtenue est de 1,9 °C (+/- 1,6 °C), la moyenne des WDT est de 1,8 (+/- 1,0 °C). Il n'y a pas de différence significative entre les groupes selon le genre et l'âge. La variabilité intraindividuelle est faible, les moyennes des écart-types individuels sont de 0,3 °C pour le froid et de 0,2 °C pour le chaud. Cela signifie que les mesures sont répétables chez un même individu. En revanche, la variabilité interindividuelle est plus élevée, l'écart-type global est de 1,6 °C pour le seuil de perception au froid et 1,0 °C pour le seuil de perception au chaud.

Concernant la population de LIPIDOXA, à la visite du début de traitement, la moyenne des CDT est de -2,1 °C, la moyenne des WDT est de 2,0 °C. Il n'y a **pas de différence** entre le **groupe contrôle** et le **groupe LIPIDOXA** ($p = 0,67$ et $p = 0,6$ respectivement pour CDT et WDT). Les écarts-types des mesures sont de 1,2 °C et 1,1 °C pour CDT et WDT respectivement, ce qui n'est statistiquement pas différent des écart-types de la population contrôle (test de Fisher pratiqué, $p = 0,1$ et $p = 0,5$ pour CDT et WDT respectivement). A la visite de fin de traitement, la moyenne des CDT est de -2,8 °C, la moyenne des WDT est de 2,9 °C. Il n'y a pas de différence entre le groupe contrôle et le groupe LIPIDOXA ($p = 0,11$ et $p = 0,10$ respectivement pour CDT et WDT). L'écart-type global des mesures est plus élevé que précédemment : 2,0 °C et 2,8 °C pour CDT et WDT respectivement. Les écarts-types des moyennes des CDT ne sont pas différents entre les deux groupes ($p = 0,36$) mais les écarts-types des moyennes des WDT sont différents ($p < 0,0001$). La variabilité interindividuelle est plus élevée à la fin du traitement qu'au début. Les moyennes des écarts-types individuels sont de 1,0 °C et 0,7 °C pour CDT et WDT respectivement. Enfin, à la visite de suivi, la moyenne des CDT est de -3,8 °C, la moyenne des WDT est de 3,6 °C. Les moyennes des seuils de détection sont significativement plus élevés pour le groupe LIPIDOXA que

pour le groupe contrôle ($p = 0,01$ et $p = 0,006$ respectivement pour CDT et WDT). L'écart-type global des mesures est plus élevé que précédemment : $2,2\text{ °C}$ et $2,4\text{ °C}$ pour CDT et WDT respectivement. De même, les écarts-types des moyennes des CDT ne sont pas différents entre les deux groupes ($p = 0,22$) mais les écarts-types des moyennes des WDT sont différents ($p = 0,0003$). La variabilité interindividuelle reste plus élevée six mois après arrêt du traitement qu'en début de traitement. Les moyennes des écarts-types individuels sont de $0,8\text{ °C}$ et $0,4\text{ °C}$ pour CDT et WDT respectivement.

Par ailleurs, la reproductibilité du Thermotest, mesures réalisées chez un même individu mais sur deux jours différents, n'a pas été étudiée. Or, les résultats préliminaires obtenus chez les patients traités par oxaliplatine laissent suggérer que la réponse aux stimuli délivrés par le Thermotest fluctue de façon importante d'un jour à l'autre. Il conviendrait également d'évaluer cette reproductibilité sur une cohorte de volontaires sains pour s'assurer de la stabilité des mesures des seuils à plusieurs jours d'intervalles.

Les seuils de douleur thermique n'ont pas été moyennés, en effet, 11/20 volontaires avaient un CPT inférieur à $+8\text{ °C}$ (limite basse) et 10/20 volontaires avaient un HPT supérieur à $+50\text{ °C}$ (limite haute).

La mesure des seuils de sensibilité au froid et au chaud est suffisamment sensible pour mettre en évidence une neuropathie. En revanche, les résultats des mesures des seuils de douleur au froid et au chaud sont trop variables et manquent de sensibilité pour discriminer les patients atteints de neuropathies des sujets sains [120]. En considérant la sensibilité thermique (détection et douleur), seule la modification des seuils de perception au froid et au chaud permet de différencier les patients atteints de neuropathies des sujets sains et donc présente un intérêt dans la mise en évidence d'une neuropathie. La sensibilité thermique est un paramètre très subjectif qui dépend de beaucoup de facteurs aussi bien psychologiques que physiologiques innés et acquis. Les facteurs influençant les résultats peuvent être également les conditions environnementales extérieures, les instructions données par le manipulateur, la taille de la thermode, la partie du corps, la motivation du patient, son origine ethnique [97].

1.4.2. Pistes d'amélioration de la méthodologie de LIPIDOX

L'étude pilote LIPIDOX est une étude de faisabilité qui vise à préparer l'étude clinique LIPIDOX. L'enjeu était par conséquent de développer une méthodologie fiable et robuste pour des études ultérieures. Il s'agit également de conforter et préciser notre problématique de recherche et de constituer des arguments scientifiques pour des éventuelles recherches de

financement. La méthodologie ainsi développée pour LIPIDOXa pilote est destinée à évoluer et se renforcer.

Concernant le **Thermotest**, l'amplitude de mesure pour les seuils de douleur semble mal adaptée puisqu'un certain nombre de patients présentent des seuils de douleur en dehors du domaine de validité du Thermotest. En effet, sur les 194 mesures réalisées avec le Thermotest, 74 seuils de douleur au froid n'ont pas pu être mesurés quantitativement (CPT < 8 °C) et 45 seuils de douleur au chaud n'ont pas pu être mesurés quantitativement (HPT > 50 °C). Il convient donc d'élargir le domaine de mesure du Thermotest. Ce dernier a été calibré en 2016 pour mesurer des seuils allant de 5 °C à 50 °C et une nouvelle séquence a été paramétrée pour intégrer cette évolution. Elle a été mise en pratique dans l'étude CANALOXa, exploration de la douleur neuropathique induite à l'oxaliplatine par une approche électrophysiologique, une étude du GHPSJ qui fait suite à l'étude LIPIDOXa. Par ailleurs, selon Ng Wing Tin, l'étude des **seuils de douleur au froid et au chaud** n'est pas adaptée pour **différencier les patients atteints de neuropathies des sujets a priori sains dans la mesure où** les seuils de douleur au froid et au chaud sont trop variables.

Concernant le test aux filaments de von Frey, il n'a pas donné de résultats satisfaisants. Or, des équipes ont utilisé ce test pour étudier la NPIO. Notre méthode de mesure de la sensibilité tactile est donc sans doute à revoir. La zone de pression des filaments est peut-être mal appropriée, nous effectuons la mesure au niveau du dos de la main. D'autre part, les données brutes peuvent faire l'objet d'un traitement numérique comme une transformation logarithmique.

Concernant le questionnaire de douleur neuropathique NPSI, il a été utilisé dans plusieurs études évaluant la NPIO [25], [64]. Cependant, les informations que l'on a pu extraire dans l'étude à partir des réponses du questionnaire sont pauvres. De nombreux autres questionnaires sont utilisés dans l'évaluation de la NPIO.

Il pourrait être judicieux d'utiliser le **vibromètre** : c'est un dispositif médical permettant de mesurer la sensibilité vibratoire. L'évaluation des seuils vibratoires est déterminée selon la méthode des limites. Des stimulations d'intensité croissante sont appliquées et le sujet doit signaler verbalement l'apparition d'une sensibilité vibratoire permettant d'obtenir un seuil vibratoire. Ce dispositif a déjà été utilisé dans l'étude de la NPIO [98].

Il pourrait être judicieux d'utiliser d'autres questionnaires tels que le **Total Neuropathy Score** (TNS) ou le questionnaire **QLQ-CIPN20** (quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy, 20 questions). Le questionnaire TNS est un questionnaire initialement développé pour évaluer les neuropathies diabétiques [99]. Il a par la suite été adapté

pour l'étude des neuropathies se développant sous chimiothérapies en TNS-chemotherapy [81], [95]. Le questionnaire **QLQ-CIPN20** est un questionnaire de qualité de vie évaluant les symptômes neuropathiques de type troubles de la sensibilité (9 questions), troubles de la motricité (8 questions), troubles végétatifs (3 questions) [101], [102]. Chaque question est notée de 1 à 4 (1 = « pas du tout » ; 2 = « un peu » ; 3 = « moyennement » ; 4 = « beaucoup »). Le tout est additionné pour obtenir une somme intermédiaire sur 36 pour les symptômes neuro-sensoriels, une somme intermédiaire sur 32 pour les symptômes neuromusculaires et sur 12 pour les symptômes végétatifs. Ce questionnaire a été spécialement développé pour évaluer la qualité de vie chez les patients traités par chimiothérapie neurotoxique. A ce jour, plusieurs études explorant la NPIO ont intégré ce questionnaire de qualité de vie [103], [104].

Le Thermotest, le vibromètre, les filaments de von Frey et les questionnaires sont considérés comme étant des examens semi-objectifs, voire subjectifs. Ainsi, la sensibilité des mesures est tributaire de la **coopération du patient** et de la **configuration de son environnement**. Il existe des examens capables d'évaluer de façon totalement objective les atteintes neuropathiques telle que la biopsie cutanée, technique de référence permettant de mesurer la densité en IENF. Une diminution est le signe d'une neuropathie à petites fibres [123]. Il existe des tests non invasifs qui permettent d'évaluer l'intégrité des IENF. Il s'agit du **Sudoscan** (Impeto Medical, Paris, France) [95]. Le Sudoscan est un dispositif médical destiné à évaluer le degré de neuropathie de façon totalement objective grâce à la mesure de la fonction sudorale au niveau des mains et des pieds. Les glandes sudoripares étant innervées par des fibres nerveuses de type C, si celles-ci sont atteintes, la production de sueur en résultera perturbée. Sur le plan électrophysiologique, cette méthode est basée sur la mesure de la conductance des ions chlorures au moyen de deux paires d'électrodes placées au niveau de la paume de la main et de la plante des pieds [94]. A ce jour, le Sudoscan n'est validé que dans l'évaluation des neuropathies du diabétique mais une équipe française a étudié l'intérêt d'utiliser le Sudoscan dans la NPIO [95].

Enfin, une des difficultés majeures de l'étude a été de **mobiliser les ressources humaines nécessaires pour assurer les visites**. Des visites initialement prévues à chaque cycle (*i.e.* tous les 14 jours dans les protocoles FOLFOX, FOLFIRINOX) ont rapidement complexifié la logistique pour les opérateurs et s'est également montré lourd pour les patients. Il conviendrait donc de réduire le nombre de visites. Effectuer des visites rapprochées peut présenter un intérêt dans l'évaluation de troubles d'évolution rapide comme la neuropathie aiguë. En revanche, la neuropathie chronique est un processus lentement évolutif et un nombre limité de visites correctement espacées peut être suffisant. Par ailleurs, un suivi total de un an peut paraître court au regard de l'évolution lente sur plusieurs années après traitement [122]. Ainsi, l'équipe de Kokotis a suivi pendant trois ans des patients traités par oxaliplatine en jalonnant l'étude de six visites : une

visite *baseline* (avant de démarrer le traitement), une visite 5 jours après le début du traitement par oxaliplatine, une visite au cycle 3 ou 4, une visite dans le mois avant la fin du traitement une visite 12 à 21 mois après la fin du traitement et enfin une visite 28 à 39 mois après la fin du traitement [98]. Un suivi long présente un intérêt dans l'étude et la compréhension de l'évolution de la neuropathie chronique. L'inconvénient est que plus l'étude est longue, plus le risque de *perdu de vue* et de décès est important. Par ailleurs, la bonne gestion des moyens humains dans les études longues est importante.

1.4.3. Perspectives de l'étude LIPIDOXA

1.4.3.1. Versant analytique de l'étude

Le présent mémoire décrit la conception de la méthodologie de l'étude LIPIDOXA et la population incluse. L'objectif de l'étude LIPIDOXA est de rechercher et d'identifier des biomarqueurs de NPIO. L'étude comprend donc un versant clinique et un versant de recherche fondamentale : l'analyse lipidomique et biochimique des échantillons de plasma. Le développement de la partie analytique fait l'objet de ma thèse d'université. A ce jour, les méthodes d'extraction des lipides à partir du plasma ont été mises au point et les échantillons sont en cours d'analyse. Les premiers résultats portent sur la variation qualitative et quantitative des lipides plasmatiques. Nous avons identifié une baisse de la concentration de sept triglycérides tous polyinsaturés. Ces résultats sont à confirmer par une seconde analyse avec des paramètres différents d'acquisition (en HRMS) mais ils semblent en accord avec la littérature scientifique. En effet, la balance oméga 3 / oméga 6 (acides gras à longues chaînes) joue un rôle important dans la régulation de la douleur et de la neuropathie. La supplémentation en oméga 3 réduit la douleur neuropathique [81] et la douleur de façon plus générale dans la polyarthrite rhumatoïde et les dysménorrhées [85]. Par ailleurs, les concentrations en oméga 6 sont plus élevées chez les patients douloureux [85]. En outre, chez les patients atteints d'un cancer colorectal, la concentration en lipides diminue (saturés, monoinsaturés, polyinsaturés) par rapport à des témoins non cancéreux. En revanche, en terme de concentration relative, le taux de triglycérides (TG) portant des chaînes saturées et monoinsaturées augmentent alors que le taux de TG portant des chaînes longues polyinsaturées diminue [124]. L'analyse des gangliosides plasmatiques est également en cours. Les gangliosides appartiennent à la classe des glycosphingolipides. Ce sont des lipides amphiphiles essentiellement présents dans les structures nerveuses, aussi, une souffrance neuronale peut être en lien avec des altérations dans le métabolisme des gangliosides [125]. De nombreux tests biochimiques ont été effectués sur les prélèvements des patients : dosage de l'interleukine-6, dosage de la prostaglandine E2, mesure du stress oxydant. Les

résultats sont à **confronter aux paramètres cliniques** pour **espérer mettre en évidence un lien entre les marqueurs biochimiques et la NPIO**.

1.4.3.2.L'étude CANALOX

L'étude **CANALOX** est une étude autorisée en avril 2016 et dont le promoteur est le GHPSJ. Elle s'inscrit dans la suite logique de LIPIDOX dans la mesure où elle s'appuie sur le rationnel méthodologique de l'étude et s'intéresse également à la neuropathie chronique induite par l'oxaliplatine. Elle vise à **explorer la NPIO par une approche électrophysiologique** en utilisant un dispositif validé dans l'exploration de la neuropathie périphérique en diabétologie qui est le **Sudosc** (Impeto, Paris, France). Les patients sont en cours de traitement par oxaliplatine (minimum six cycles) et les mesures sont réalisées au niveau des mains et des pieds. L'objectif principal est de mettre en évidence les douleurs neuropathiques chez des patients traités chroniquement par oxaliplatine à l'aide de techniques électrophysiologiques d'une part (mesures objectives de la conductance des ions chlorures) et de techniques de mesure quantitative de la sensibilité (quantitative sensory testing, QST) d'autre part (mesures semi-objectives). Il s'agit d'essayer de corrélérer les résultats obtenus avec les deux types de techniques et avec les paramètres descriptifs de la population incluse et dans un second temps de comprendre l'importance de la régulation de l'activité du canal chlore dans le développement de la neuropathie induite à l'oxaliplatine. A ce jour, 25 patients ont été inclus, l'étude est toujours ouverte aux inclusions.

1.4.3.3.Autres projets

L'étude **pilote LIPIDOX** est une **étude de faisabilité** qui vise à préparer l'étude clinique LIPIDOX en termes de **développement méthodologique** et de **recherche de financements**. L'enjeu était d'une part d'approuver la faisabilité du projet LIPIDOX et d'autre part d'établir la preuve du concept de l'étude du lipidome dans la NPIO. Les premiers résultats de l'étude pilote ont permis d'élaborer de nouveaux arguments scientifiques pour prétendre répondre à des appels d'offres tels que les Programmes de Recherche Translationnelle en Cancérologie (PRT-K) de l'INCa-DGOS ou les Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique (PH-RC) du ministère de la Santé. D'autre part, grâce aux récents résultats, nous avons fait évoluer notre thème de recherche vers l'étude des perturbations métaboliques associées au cancer et le lien entre métabolisme lipidique et douleur neuropathique.

2. Elaboration d'une séance d'éducation thérapeutique *neurotoxicité aux anticancéreux*

2.1. Conception de la séance

En cancérologie, l'éducation thérapeutique du patient (ETP) concerne la gestion des effets indésirables des chimiothérapies, le traitement de la douleur et l'observance aux traitements anticancéreux oraux [113]. Les avancées récentes sur les traitements anticancéreux, et la reconsidération de la maladie cancéreuse en maladie chronique, nécessitant un suivi du patient en rémission pendant plusieurs années a permis l'essor de l'ETP en cancérologie. Dans ce contexte, le groupe Hospitalier Universitaire Paris Sud (HUPS) qui regroupe les hôpitaux Antoine Béclère, le Kremlin Bicêtre et Paul Brousse, a développé le programme d'ETP IMMPaCT. Ce programme dont le nom complet est Impact de la Maladie, des Médicaments chez les Patients sous ChimioThérapie est un programme d'ETP destiné aux adultes atteints de cancer et traités par chimiothérapie. Le programme propose différentes séances autour de la fatigue, de l'activité physique adaptée, des troubles digestifs et hématologiques, chacune proposée mensuellement. A notre connaissance, il n'existe pas à ce jour de séance d'ETP destinée aux patients traités par chimiothérapie neurotoxique. Ce programme jouit d'une dynamique forte et s'enrichit de nouvelles séances chaque année. Pour répondre à un **besoin éducatif** émanant aussi bien des **patients** que des **soignants**, il a été décidé d'enrichir ce programme d'une séance *neurotoxicité des anticancéreux*. En effet, les patients sont désireux **d'identifier et de comprendre les bouleversements** qu'ils subissent sur le plan neurologique et neuromusculaire. D'autre part, les oncologues ont besoin d'évaluer de façon plus juste la neuropathie pour adapter le traitement. Il n'existe pas d'examens cliniques totalement objectifs qui ne nécessitent pas le concours du patient. Par conséquent, **l'oncologue a besoin que le patient devienne un vrai partenaire pour évaluer la neuropathie induite par les anticancéreux**.

L'objectif de ce travail a été de **concevoir une séance d'éducation thérapeutique à destination des patients traités par chimiothérapies neurotoxiques**. C'est ce que nous allons décrire dans la suite de ce travail.

2.1.1. Problématique, objectifs éducatifs de la séance et patients concernés.

La neuropathie périphérique est une affection du système nerveux périphérique qui se caractérise par des troubles neurologiques sensitifs, moteurs ou végétatifs. Les troubles

neurologiques moteurs se manifestent par des faiblesses musculaires, crampes et spasmes. Les troubles sensoriels se manifestent par des paresthésies, allodynies, dysesthésies, ou au contraire des hypoesthésies. Les troubles végétatifs se manifestent par des dérégulations des fonctions autonomes (troubles cardiovasculaires, digestifs, uro-génitaux...). Les neuropathies induites par les anticancéreux sont dites iatrogènes. Les manifestations neurologiques peuvent être invalidantes et présentent un réel impact négatif sur la qualité de vie [28]. Après la toxicité hématologique, la neurotoxicité des anticancéreux est la deuxième cause de réduction de dose [95]. Cette séance est destinée aux patients traités par une chimiothérapie neurotoxique : taxanes (paclitaxel, docétaxel), dérivés du platine (oxaliplatine, cisplatine), alcaloïdes de la pervenche (vincristine, vinblastine, vindésine, vinorelbine), inhibiteurs du protéasome (bortézomib), les immunomodulateurs (thalidomide, lénalidomide et pomalidomide). Cette séance s'inscrivant dans le programme éducatif IMMPaCT, les patients sont orientés à l'issue du diagnostic éducatif. Les patients sont informés de l'existence de cette séance via le réseau de santé Osiose. Ainsi, le recrutement des patients dépasse le cadre même du groupe hospitalier.

L'objectif éducatif de la séance est la **compréhension, par le patient, des troubles neurologiques** qui peuvent apparaître lors **d'un traitement anticancéreux pour adapter au mieux leur quotidien**. En pratique, le patient doit être capable d'identifier les signes de neuropathie, de les exprimer à son oncologue pour que ce dernier adapte le traitement au plus juste et enfin de formuler les actions à mettre en place pour améliorer sa qualité de vie.

2.1.2. Constitution de l'équipe de travail, élaboration des ateliers et des outils

La conception de la séance a nécessité le concours d'une **équipe pluridisciplinaire** de travail constitué de pharmaciens, médecins oncologues et infirmiers, pour la plupart formés à l'éducation thérapeutique. Au total, **cinq réunions** ont été nécessaires pour mener à bien le projet et se sont tenues de septembre 2015 à juin 2016.

Les objectifs éducatifs et thérapeutiques de la séance ont été formulés dès la première réunion entre pharmaciens et médecins oncologues. Lors de cette même réunion, des pistes de recherche documentaire et bibliographique ont été discutées pour la conception des ateliers et la population cible a été définie. Deux autres réunions ont suivi, leurs objectifs étaient de mettre au point les ateliers et leur enchaînement dans la séance. Enfin, deux autres réunions animées sous forme de séance d'ETP à blanc sont venues perfectionner et valider la séance dans son ensemble.

Pour répondre à l'objectif éducatif de la séance, trois objectifs intermédiaires ont été formulés : (1) **connaître** les notions de base sur le système nerveux (2) **comprendre** les troubles

neurologiques qui apparaissent sous traitement, c'est-à-dire savoir reconnaître et mesurer les effets indésirables des anticancéreux (3) **appliquer** les connaissances nouvellement apprises pour gérer au quotidien la neuropathie. En d'autres termes, être capable d'adapter son quotidien pour minimiser la gêne. Ces trois temps pédagogiques s'organisent selon la taxonomie de Bloom, un modèle pédagogique qui propose une classification des niveaux d'acquisition des connaissances [126]. La taxonomie de Bloom hiérarchise l'information, de la simple restitution de faits jusqu'à la manipulation complexe des concepts. Elle peut être résumée en six niveaux hiérarchiques : (1) la connaissance des informations (2) la compréhension du message (3) l'application de l'enseignement (4-5-6) l'analyse, la synthèse et l'évaluation [127].

Trois ateliers pédagogiques ont ainsi été élaborés, chacun répondant à un niveau hiérarchique de la taxonomie de Bloom. La séance est collective et s'articule en trois temps. Le premier atelier introduit les notions de base de neurophysiologie essentielles à la compréhension des troubles neurologiques qui surviennent sous traitement. La méthode choisie pour créer l'outil pédagogique se base sur des échanges verbaux entre animateurs et participants et sur la **technique Metaplan**[®] [128]. Il s'agit d'organiser dans l'espace des idées écrites par les patients sur des papiers, à raison d'une idée par papier pour structurer les connaissances et favoriser l'apprentissage. Afin d'aider les patients à exprimer des idées, des schémas du système nerveux ont été imprimés sur des cartes plastifiées. Le deuxième atelier consiste à décrire et formaliser ces troubles neurologiques afin de pouvoir les identifier clairement et les comprendre. La méthode choisie pour créer l'outil pédagogique se base sur la **technique Photolangage**[®] qui utilise des images comme support pour induire l'expression verbale et faciliter la communication dans le groupe [129]. Cette technique cherche à favoriser les processus associatifs, à transformer l'affect en sentiment par la parole. Enfin, le troisième atelier propose des réflexions sur les décisions à prendre face à des situations de la vie quotidienne pouvant être compliquées par les troubles neurologiques afin d'améliorer la qualité de vie. La méthode choisie pour créer l'outil pédagogique est la technique des **cartes de Barrows**. En pratique, des situations concrètes de la vie quotidienne avec les actions possibles sont présentées aux patients. Les conséquences des actions sont commentées de façon collective. Celles-ci sont pondérées d'un jugement positif, négatif ou neutre [130].

2.2. Description de la séance

A l'issue de la séance de diagnostic éducatif dispensée dans le cadre du programme IMMPaCT, les patients éligibles à la séance sont invités à y participer. La séance est animée une fois par mois et dure entre 2h et 2h30. Les animateurs sont deux ou trois par séance, le nombre

de participants est idéalement de 3 à 6 par séance. Afin que tout professionnel formé à l'ETP puisse réaliser cette séance, une séquence pédagogique a été rédigée. Cette séquence reprend les objectifs pédagogiques, les outils et ce que doivent faire animateurs et participants.

Temps 0 : accueil des participants (15 – 25 min)	
<p>Description : les participants sont accueillis par l'équipe éducative. Participants et animateurs prennent place autour d'une table au fur et à mesure de leur arrivée. Les échanges informels sont encouragés. Lorsque les participants sont au complet, l'un des animateurs présente la séance, indique comment celle-ci va se dérouler et quels sont les objectifs éducatifs.</p>	
Temps 1 : Connaître les notions de neurophysiologie : transmission des notions utiles à la compréhension des effets indésirables neurologiques (30 min).	
<p>L'un des soignants anime l'enseignement. Il amorce la discussion en présentant les deux approches traditionnellement utilisées pour décrire le système nerveux : l'approche anatomique et l'approche fonctionnelle. Il invite par la suite les participants à proposer des mots-clés qui sont discutés et commentés pour avancer dans la présentation. Les participants s'aident de schémas anatomiques et histologiques pour formuler leurs idées. Cet atelier est basé sur la méthode dite Metaplan®.</p> <p>Principaux messages à transmettre :</p> <p>Sur le plan anatomique, le système nerveux est composé d'une partie centrale, bien protégé des chocs (grâce aux structures osseuses et liquide céphalorachidien) et des toxiques grâce à la barrière hémato-encéphalique ainsi qu'une partie périphérique moins bien protégée et plus sujette à l'agression des cytotoxiques.</p> <p>Sur le plan fonctionnel, le système nerveux permet de percevoir le monde extérieur à travers les 5 sens (sensibilité) et permet d'effectuer des mouvements : se déplacer, assurer la préhension et la motricité.</p>	<p>Outils :</p> <p>Corps anatomique du système nerveux.</p> <p>Schéma d'un nerf.</p> <p>Schéma d'un neurone.</p> <p>Tableau Véléda ou Paperboard employés pour appuyer la discussion.</p> <p>Cet atelier est basé sur la méthode Metaplan®.</p>

<p>Temps 2 : Comprendre les troubles neurologiques se développant sous chimiothérapie (30 – 40 min).</p>	
<p>L'animateur étale sur la table des cartes présentant de façon imagée des troubles neurologiques (allodynie, fourmillements, picotements, trouble de l'équilibre, difficulté à manipuler de petits objets, tremblement, perte de sensibilité...). Les participants sélectionnent une ou plusieurs cartes et développent à tour de rôle ce qu'évoquent les images en se basant sur leur vécu et leurs expériences personnelles. L'animateur encourage les participants à se lever, se déplacer autour de la table pour mieux appréhender les cartes. Les participants retournent les cartes après les avoir commentées et lisent à haute voix le terme médical qui les décrit.</p> <p>Principaux messages à transmettre :</p> <p>Les anticancéreux neurotoxiques sont responsables d'un certain nombre de troubles qui peuvent affecter des fonctions différentes du corps.</p> <p>Ces troubles ne se manifestent pas de la même façon chez tous les patients, certains ne peuvent jamais survenir.</p>	<p>Outils :</p> <p>Cartes présentant de façon imagée les troubles neurologiques. Le terme médical décrivant l'image est renseigné au verso de la carte (Annexe 4).</p> <p>Cet atelier est basé sur la méthode Photolangage®.</p>
<p>Temps 3 : Appliquer les connaissances pour gérer au quotidien la neuropathie : mises en situation pour apprendre à gérer au quotidien la neuropathie (30 – 40 min).</p>	
<p>L'animateur lit la carte <i>cas</i> sur laquelle figure une situation de la vie quotidienne pouvant être compliquée par les troubles neurologiques.</p> <p>Puis l'animateur énonce les différentes options qui sont proposées. Les différents choix sont par la suite commentés et discutés de façon collective, la conséquence peut être positive, négative ou bien neutre. Les participants sont également invités à formuler d'autres choix.</p> <p>Les problèmes quotidiens qui sont évoqués dans ces cartes de Barrows sont les difficultés à manipuler les petits objets (boutons, lacets, monnaies) ; les difficultés à maintenir l'équilibre ; les douleurs provoquées par le contact avec des objets froids ou métalliques.</p>	<p>Outils : cartes de Barrows mettant en scène six cas de la vie quotidienne : s'habiller, préparer le repas, faire sa toilette, se promener, faire les courses, conduire (Annexe 5).</p>

<p>Cet atelier est basé sur la méthode dite des cartes de Barrows.</p> <p>Principaux messages à transmettre :</p> <p>Des conseils sont proposés (mettre des gants pour faire la vaisselle, laver les légumes à l'eau tiède, utiliser un mouchoir pour prendre un objet froid, s'aider de la rampe pour descendre les escaliers, rendre la salle de bain plus ergonomique, demander une carte européenne de stationnement ou d'invalidité, mettre des chemises à pressions...). Les effets indésirables sérieux comme la persistance des troubles neurologiques entre les cycles sont à déclarer à l'oncologue.</p>	
--	--

2.3. Discussion

2.3.1. Conception de la séance

L'ordre des différents ateliers a été pensé pour qu'ils s'enchaînent dans une **progression logique**. En effet, chaque atelier a été conçu pour apporter les éléments nécessaires à la réalisation de l'atelier suivant. Ainsi, le premier atelier apporte des notions de neurophysiologie, notions qui seront essentielles à la compréhension des troubles neurologiques, commentés lors du second atelier. Enfin, la description de ces troubles neurologiques permet d'introduire le troisième atelier, c'est-à-dire des discussions sur les mesures à adopter pour vivre au mieux la neuropathie.

L'aboutissement de ce projet a été rendu possible grâce à plusieurs éléments clés : (1) constitution d'une **équipe pluridisciplinaire** (2) **bonne définition des objectifs éducatifs** qui sont simples et clairs (3) préservation d'un environnement de travail propice à l'élaboration d'un tel projet, c'est-à-dire une **dynamique de travail entretenue jusqu'à son terme** (réunions régulièrement espacées). La réalisation de séances tests ou séances à blanc a permis de relever certains défauts qui ont pu être corrigés avant la séance proprement dite.

Cependant, nous avons relevé quelques défauts dans la conception de la séance. Tout d'abord, l'infirmière n'a pas été sollicitée pour la création proprement dite des outils. En effet, bien que présente à la réunion de validation des outils, l'infirmière n'a pas participé à leur création. Par ailleurs, faire participer un patient à la conception de la séance aurait probablement enrichi davantage les outils.

2.3.2. Aspect éducatif

Cette séance se veut avant tout pédagogique, aussi, les ateliers ont été conçus pour **favoriser l'acquisition des connaissances et des compétences**.

Dans le premier atelier, l'animateur mobilise les connaissances des participants en les interrogeant régulièrement. Cela crée une dynamique au sein du groupe en début de séance et favorise l'acquisition des notions à un rythme adapté.

Dans le deuxième atelier, les participants sont invités à se lever, à se déplacer pour sélectionner les images. La dynamique de groupe est ainsi entretenue, les échanges entre participants sont renforcés. Les patients décrivent les images en se basant sur leur vécu. Une attention particulière est donc portée aux participants et à leurs expériences personnelles. Les troubles neurologiques présentés par les cartes sont alors illustrés de faits vécus. Ceci favorise l'assimilation des notions par les autres participants.

Le dernier atelier s'inscrit totalement dans la continuité du précédent. Les participants échangent entre eux à propos de leurs conseils pour adapter leur quotidien et ainsi mieux vivre avec la neuropathie. En fin de compte, les participants sont acteurs des ateliers, leurs interventions permettent de progresser dans la séance. Enfin, pour que les participants ne se sentent pas dans une situation trop médicale, les soignants enlèvent leur blouse, s'assoient au milieu des participants et proposent une collation à la fin du premier atelier. Au-delà de la relation soignants-patients, il convient d'entretenir une relation animateurs-participants.

Ces ateliers ont été conçus de façon à **donner majoritairement la parole aux patients**. Le temps de parole doit être déséquilibré en faveur des patients [131].

Cette séance est collective, elle accueille de trois à six participants. Elle comporte donc les avantages de l'éducation thérapeutique en groupe tels que l'apprentissage expérientiel par la richesse des échanges d'expériences entre patients, la confrontation de points de vue. Les séances collectives offrent plus de convivialité. Cependant, de nombreux inconvénients sont inhérents à ce mode d'éducation telle que la difficulté à faire participer tous les patients et à accorder de l'attention à chacun. Par ailleurs, les horaires sont moins souples [132].

2.3.3. Perspectives

Cette séance donne aux patients les compétences pour mieux vivre avec leur traitement neurotoxique. Les patients deviennent capables d'informer plus précocement l'équipe soignante des atteintes neurologiques pour en anticiper le développement et adapter le traitement. Cette

séance s'inscrit totalement dans une approche thérapeutique puisque le patient devient un partenaire du médecin.

Entre **septembre et novembre 2016**, **trois séances** ont été proposées et au **total neuf patients** y ont participé. Aucune séance n'a été annulée pour le moment. Il y a donc une vraie demande de la part des patients. A la fin de chaque séance, des questionnaires de satisfaction sont distribués. Les patients se disent satisfaits.

Comme tout travail en éducation thérapeutique, cette séance s'inscrit dans une **démarche d'amélioration continue**. Les outils ne sont pas figés et sont perfectionnés grâce aux remarques des participants et animateurs. Un dépliant de présentation de la séance a été élaboré (Annexe 6). Ce dernier résume les messages principaux de la séance. L'intérêt et l'efficacité de cette séance nécessitent d'être évalués. Il pourrait être judicieux de créer des partenariats avec l'extérieur pour améliorer la séance ou exporter nos idées vers d'autres établissements, d'autres programmes ou encore transposer la séance à des neuropathies d'étiologies autre que toxiques.

3. Lien entre les deux travaux

Ces deux travaux ont été développés avec des objectifs différents et par deux équipes indépendantes. Ils se font cependant écho l'un à l'autre sur de nombreux points. Au-delà des similitudes, la complémentarité des deux travaux donne du sens au projet dans son ensemble.

L'enjeu de l'étude LIPIDOXA est de rechercher et identifier des biomarqueurs de neuropathie chronique induite par l'oxaliplatine par une approche translationnelle, *i.e.* clinique et fondamentale (lipidomique). Ceci afin de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques et idéalement de mieux maîtriser les effets indésirables de l'oxaliplatine. Le présent mémoire rapporte le versant clinique de l'étude LIPIDOXA et décrit la population incluse, les résultats des tests de sensibilité et de douleur. La séance d'éducation thérapeutique développée dans le cadre du programme d'ETP IMMPaCT a pour objectif la meilleure maîtrise des effets indésirables de l'oxaliplatine et de façon secondaire, l'étude de la neuropathie sur le plan clinique. Ces deux travaux se répondent en miroir, l'horizon du premier constitue la base du second, si bien que les champs d'étude se complètent.

La réalisation de ces deux travaux est fondée sur **l'entretien de trois relations fondamentales** : (1) relation avec le **patient** (2) relation avec le **personnel médical et paramédical** (3) **collaborations extérieures**.

3.1. Relations avec le patient

Ces deux travaux ont pour **centre d'intérêt le patient traité par chimiothérapie anticancéreuse**. Une bonne communication avec le patient garantit la qualité de la réalisation des examens prévus dans l'étude LIPIDOXA et de la séance d'ETP. Il convient de communiquer avec empathie, c'est-à-dire comprendre ses émotions. L'empathie suppose d'adopter une attitude honnête envers son patient. Les patients sont pour la plupart bien renseignés sur leur pathologie et les traitements associés. De plus, ils vivent au quotidien avec leur cancer et leur traitement, aussi, il faut savoir reconnaître en eux une certaine expertise sur leur pathologie. Il s'agit d'être sincère sans faire nourrir de craintes vis-à-vis du traitement, de l'évolution de son état clinique, des effets indésirables. Il convient également de rassurer le patient vis-à-vis des appareils utilisés dans l'étude LIPIDOXA, appareils qui peuvent impressionner le patient mais aussi de le rassurer vis-à-vis de la description exhaustive des effets indésirables lors du deuxième atelier de la séance d'ETP. Assurer une écoute active, adopter une attitude encourageante, entretien motivationnel pour inviter le patient à participer de façon active aux tests de l'étude LIPIDOXA et aux ateliers de la séance d'ETP.

Enfin, au-delà de la **transmission d'informations des soignants vers les patients**, les entretiens avec les patients sont **très enrichissants pour les soignants**. En effet, j'ai beaucoup appris sur la maladie cancéreuse et les effets indésirables des chimiothérapies neurotoxiques grâce à ces échanges avec les patients au cours des visites de l'étude LIPIDOXA ou des séances d'ETP.

3.2.Relation avec le personnel médical et paramédical

La réalisation de l'étude LIPIDOXA et de la séance d'ETP ont sollicité le concours de différents professionnels médicaux et paramédicaux. Afin d'assurer leur adhésion, j'ai présenté les projets aux personnels du GHPSJ d'une part et d'Antoine Béclère d'autre part. Les **attachés de recherche clinique** (ARC) m'ont aidé dans la conception de l'étude LIPIDOXA et m'ont assisté par la suite dans la réalisation concrète de l'étude, notamment afin d'identifier les candidats potentiels à l'inclusion dans l'étude (screening).

Les **médecins oncologues** sont intervenus tout au long de l'étude LIPIDOXA (au GHPSJ) et de la séance d'ETP (à l'hôpital Béclère), de leur conception à leur réalisation pratique. En effet, les oncologues ont été sollicités pour approuver la méthodologie de LIPIDOXA et de la séance d'ETP. Ils ont apporté leur expertise et dispensé des conseils pour améliorer et renforcer les projets. Par ailleurs, ils ont joué un rôle central dans le recrutement des patients aussi bien pour LIPIDOXA que pour la séance d'ETP. En effet, la sélection des patients potentiels à l'inclusion est réalisée en réunion de recherche clinique (réunion qui se tient de manière hebdomadaire). Les oncologues présentent les nouveaux patients, et les inclusions dans des essais cliniques sont discutées de façon collégiale. C'est à ce moment que j'apprenais quels étaient les patients qui rejoindraient l'étude LIPIDOXA. D'autre part, ce sont les médecins oncologues qui pratiquent l'inclusion des patients dans LIPIDOXA. Lors d'un entretien médical réalisé le premier jour de la cure, l'oncologue propose à son patient de participer à l'étude LIPIDOXA. Il lui explique le déroulement de l'étude et lui remet la lettre d'information approuvée par le CPP. Cette lettre est par la suite signée par les deux parties. Cette lettre résume les caractéristiques de l'essai clinique et les informations qu'il doit connaître pour y participer.

Enfin, il est indispensable de travailler de façon conjointe avec les **infirmières**. Celles-ci sont en charge du patient pendant la majeure partie de l'hospitalisation et sont donc les plus à même de maîtriser la logistique. En pratique, lorsque des visites étaient prévues dans la matinée, j'en informais les infirmières le matin pour qu'elles me préviennent le plus tôt possible de l'installation du patient en salle. Le prélèvement de sang était une étape assez critique car il devait être fait avant l'administration de l'oxaliplatine. Une bonne collaboration et synchronisation avec les

infirmières d'hôpital de jour étaient donc essentielles dans la réalisation pratique de la visite. De même, dans la séance d'éducation thérapeutique, l'infirmière joue un rôle central. Formée à l'ETP, cette dernière est garante du bon déroulement de la séance. L'infirmière d'ETP apporte son expertise dans le domaine et assure ainsi la réalisation des objectifs éducatifs.

3.3.Relations et collaborations extérieures

La réalisation de l'étude LIPIDOXa et de la séance d'ETP bénéficient et ont bénéficié du concours d'acteurs extérieurs au projet. Nous avons sollicité plusieurs fois le fabricant du Thermotest, **la société Somedic AB** (Sweden, Hörby). Tout d'abord dans une optique d'information et de formation sur l'appareil puis, lors de pannes et de dysfonctionnements. Au fil du temps, j'ai appris à démonter la machine et à identifier les pannes grâce à des échanges électroniques, téléphoniques, voire des interventions directement sur site.

Lors de la conception de la méthodologie de l'étude LIPIDOXa, nous avons sollicité le **centre d'investigation clinique de Clermont-Ferrand** (CIC Inserm 501, Professeur Dubray) qui a développé une expertise dans l'utilisation du Thermotest. J'ai ainsi échangé avec l'ingénieur biomédical Vincent Leray qui m'a aidé dans le développement de la séquence complète du Thermotest. Par ailleurs, le professeur Dubray m'a reçu pour une présentation des résultats préliminaires de l'étude LIPIDOXa. Ses conclusions furent encourageantes et enrichissantes pour la poursuite de l'étude et des analyses.

Enfin, les premiers résultats cliniques de LIPIDOXa ont été soumis pour **publication au *Journal of Clinical Neurophysiology***, un journal international à comité de lecture (Annexe 7). Les résultats et nos interprétations ont été critiqués par des experts dans le domaine. Ce travail fut très enrichissant pour l'étude LIPIDOXa. Par ailleurs, d'autres résultats de l'étude ont été présentés sous forme de deux communications écrites au congrès de **l'association internationale pour l'étude de la douleur (IASP)**. De même, nous avons pu échanger directement avec des experts du domaine.

Enfin, concernant la séance d'ETP, nous avons pris contact avec une équipe du **réseau SINDEFI-SEP** (réseau sclérose en plaques et maladies inflammatoires du système nerveux d'Ile-de-France) qui, en partenariat avec l'Association Nationale contre les Neuropathies Périphériques (AFNP) a développé un programme d'éducation thérapeutique à destination des patients porteurs d'une neuropathie périphérique inflammatoire. Nous espérons les rencontrer pour recueillir leurs avis et critiques sur notre séance et ainsi la perfectionner. Une communication écrite sur la séance a été présentée au congrès Transatlantiques en Oncologie en décembre 2016 et un article est en préparation pour le journal de Pharmacie Clinique, édition de mars 2017.

CONCLUSION

S'intéresser à la neuropathie induite par l'oxaliplatine sur le plan clinique et clinico-biologique suppose de replacer le patient au cœur de la problématique. Le présent rapport expose deux travaux originaux qui tentent de répondre à cette problématique par une approche clinique : une étude clinique de recherche de biomarqueurs de NPIO et la conception d'une séance d'éducation thérapeutique destinée aux patients traités par chimiothérapies neurotoxiques. Ces deux travaux doivent respecter la réglementation applicable à la recherche clinique et à l'éducation thérapeutique.

Entre mai 2014 et juin 2016, 35 patients ont été inclus. Il a été montré un lien entre la cinétique d'adaptation posologique et le grade de neuropathie à six mois, $p = 0,028$ d'une part et entre stade du cancer et le grade de neuropathie à six mois d'autre part $p = 0,029$. Les seuils de détection thermique mesurés à la visite de suivi sont supérieurs à ceux mesurés à la première visite ($-3,7\text{ °C}$ vs $-2,1\text{ °C}$; $p = 0,002$ pour le froid et $3,6\text{ °C}$ vs $2,0\text{ °C}$; $p = 0,004$ pour le chaud). A la fin du traitement, 44 % (12/27) des patients présentaient une neuropathie douloureuse. En suivi, ils n'étaient plus que 26 % (5/19). Les seuils de douleur thermique et de la sensibilité tactile n'ont pas évolué significativement au cours du traitement. Cette première analyse met en évidence le développement d'une hypoesthésie aux stimuli thermiques six mois après l'arrêt de l'oxaliplatine, ce qui est révélateur d'un processus neurotoxique qui se poursuit même après l'arrêt du traitement. A présent, je poursuis le versant analytique de l'étude LIPIDOX.

La séance d'éducation thérapeutique ainsi conçue est collective et s'articule en trois temps. Le premier permet d'acquérir des connaissances en neurophysiologie utiles à la compréhension des effets indésirables neurologiques grâce à la méthode Metaplan®. Le deuxième permet de comprendre les effets neurotoxiques des anticancéreux grâce à la méthode Photolangage®. Le troisième temps éducatif permet d'appliquer les connaissances pour gérer au quotidien la neuropathie grâce à l'utilisation de cartes de Barrows® proposant des mises en situation associées à une liste de choix, les conséquences étant discutées collectivement. Les ateliers s'enchaînent dans une progression logique et respectent la taxonomie de Bloom : connaissance, compréhension, application. La mobilisation des connaissances constitue le dénominateur commun des trois ateliers qui se veulent avant tout pédagogique. Cette séance donne aux patients les compétences pour mieux vivre avec leurs traitements neurotoxiques. Ils deviennent capables d'informer plus précocement l'équipe soignante des atteintes neurologiques pour en anticiper le développement. La satisfaction des patients et l'intérêt que portent les patients pour cette séance nous encouragent à proposer régulièrement cette séance et à la perfectionner.

Ce mémoire de diplôme d'étude spécialisé présente les deux travaux notables que j'ai conduits pendant mon internat. Ceux-ci ont été développés avec des objectifs différents et par deux équipes indépendantes mais ils se font cependant écho l'un à l'autre sur de nombreux points. Au-delà des similitudes, la complémentarité des deux travaux donne du sens au projet dans son ensemble. Il prétend refléter les compétences que j'ai développées au cours de cette formation hospitalo-universitaire. Les enjeux de l'Internat en Pharmacie sont multiples. Outre se former aux différentes fonctions de la pharmacie hospitalière, il s'agit d'acquérir la méthodologie scientifique, apprendre à collaborer avec les autres professionnels de santé, développer une démarche pédagogique. Ces qualités sont indispensables à la mise en place et au bon déroulement de projets de recherche ou d'optimisation de la prise en charge du patient. Le pharmacien hospitalier occupe une place transversale dans le monde de la santé. Plutôt que d'être une faiblesse, ceci doit constituer une vraie force pour porter des projets de recherche translationnelle, projets à la frontière entre la clinique et les sciences fondamentales. La pharmacie hospitalière et plus particulièrement le versant pharmacie clinique se doit de recentrer le patient au cœur de l'intérêt du pharmacien.

L'oncologie est un domaine auquel j'ai toujours porté un certain intérêt et ce, même avant de m'engager dans les études de Santé. Le cancer, une affection aussi bien effrayante sur un plan personnel que fascinante sur le plan scientifique : c'est sur cette ambivalence que je me suis investi dans mon Internat. Mais au-delà de l'aspect personnel, ce travail fait véritablement sens dans mon projet professionnel ; il m'a permis de me réaliser pleinement dans ma fonction d'interne en Pharmacie.

Bibliographie

- [1] Société Nationale Française de Gastro-Entérologie., « Recommandations SNFGE. Prise en charge du cancer colorectal (juin 2016). » [En ligne]. Disponible sur: <http://www.snfge.org/content/4-cancer-colorectal-metastatique#ancre5042>. [Consulté le: 01-sept-2016].
- [2] B. Rosenberg et L. VanCamp, « The Successful Regression of Large Solid Sarcoma 180 Tumors by Platinum Compounds », *Cancer Res.*, vol. 30, n° 6, p. 1799-1802, juin 1970.
- [3] B. Rosenberg, L. Van Camp, et T. Krigas, « Inhibition of Cell Division in Escherichia coli by Electrolysis Products from a Platinum Electrode », *Nature*, vol. 205, n° 4972, p. 698-699, févr. 1965.
- [4] M. Peyrone, « Ueber die Einwirkung des Ammoniaks auf Platinchlorür », *Justus Liebigs Ann. Chem.*, vol. 51, n° 1, p. 1-29, janv. 1844.
- [5] E. Wiltshaw, « Cisplatin in the treatment of cancer. », *Platin. Met. Rev.*, vol. 23, n° 3, p. 90-98, 1979.
- [6] B. Desoize, « Cancer and Metals and Metal Compounds:: Part II—Cancer treatment », *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 42, n° 3, p. 213-215, juin 2002.
- [7] R. F. Ozols *et al.*, « Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 21, n° 17, p. 3194-3200, sept. 2003.
- [8] S. Dilruba et G. V. Kalayda, « Platinum-based drugs: past, present and future », *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 77, n° 6, p. 1103-1124, févr. 2016.
- [9] T. A. Dunn, H. J. Schmoll, V. Grünwald, C. Bokemeyer, et J. Casper, « Comparative cytotoxicity of oxaliplatin and cisplatin in non-seminomatous germ cell cancer cell lines », *Invest. New Drugs*, vol. 15, n° 2, p. 109-114, 1997.
- [10] B. Desoize et C. Madoulet, « Particular aspects of platinum compounds used at present in cancer treatment », *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 42, n° 3, p. 317-325, juin 2002.
- [11] R. K. Mehmood, « Review of Cisplatin and Oxaliplatin in Current Immunogenic and Monoclonal Antibody Treatments », *Oncol. Rev.*, vol. 8, n° 2, sept. 2014.
- [12] D. B. Zamble et S. J. Lippard, « Cisplatin and DNA repair in cancer chemotherapy », *Trends Biochem. Sci.*, vol. 20, n° 10, p. 435-439, oct. 1995.
- [13] F. Massicot *et al.*, « P2X7 Cell Death Receptor Activation and Mitochondrial Impairment in Oxaliplatin-Induced Apoptosis and Neuronal Injury: Cellular Mechanisms and In Vivo Approach », *PLoS One*, vol. 8, n° 6, p. e66830, 2013.
- [14] M. Boisdron-Celle, A. Lebouil, P. Allain, et E. Gamelin, « Pharmacocinétique clinique comparative des dérivés du platine », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 88, n° 7, p. 14-9, sept. 2001.
- [15] « Résumé des caractéristiques du produit de l'ELOXATINE[®] 5 mg/mL, solution à diluer pour perfusion (oxaliplatine). », févr. 2012.
- [16] X. J. Xiang *et al.*, « A phase II trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOX) as first-line chemotherapy in advanced gastric cancer: a Chinese single-center experience », *Chemotherapy*, vol. 56, n° 3, p. 171-177, 2010.
- [17] M. Ychou *et al.*, « Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases », *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 62, n° 2, p. 195-201, juill. 2008.
- [18] T. Conroy *et al.*, « FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 364, n° 19, p. 1817-1825, mai 2011.
- [19] T. André *et al.*, « Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 350, n° 23, p. 2343-2351, juin 2004.

- [20] H. I. Hurwitz *et al.*, « Bevacizumab in Combination With Fluorouracil and Leucovorin: An Active Regimen for First-Line Metastatic Colorectal Cancer », *J. Clin. Oncol.*, vol. 23, n° 15, p. 3502-3508, mai 2005.
- [21] R. G. Amado *et al.*, « Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 26, n° 10, p. 1626-1634, avr. 2008.
- [22] D. Cunningham *et al.*, « Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 351, n° 4, p. 337-345, juill. 2004.
- [23] C. Louvet *et al.*, « Gemcitabine combined with oxaliplatin in advanced pancreatic adenocarcinoma: final results of a GERCOR multicenter phase II study », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 20, n° 6, p. 1512-1518, mars 2002.
- [24] J. Cassidy *et al.*, « XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 22, n° 11, p. 2084-2091, juin 2004.
- [25] N. Attal *et al.*, « Thermal hyperalgesia as a marker of oxaliplatin neurotoxicity: a prospective quantified sensory assessment study », *Pain*, vol. 144, n° 3, p. 245-252, août 2009.
- [26] A. Binder *et al.*, « Pain in oxaliplatin-induced neuropathy--sensitisation in the peripheral and central nociceptive system », *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*, vol. 43, n° 18, p. 2658-2663, déc. 2007.
- [27] L. Gamelin, M. Boisdron-Celle, A. Morel, et E. Gamelin, « Oxaliplatin neurotoxicity », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 93 Suppl 1, p. 17-22, 2006 2006.
- [28] F. Mols, T. Beijers, G. Vreugdenhil, et L. van de Poll-Franse, « Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review », *Support. Care Cancer Off. J. Multinat. Assoc. Support. Care Cancer*, vol. 22, n° 8, p. 2261-2269, août 2014.
- [29] S. M. F. Jamieson, J. Liu, B. Connor, et M. J. McKeage, « Oxaliplatin causes selective atrophy of a subpopulation of dorsal root ganglion neurons without inducing cell loss », *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 56, n° 4, p. 391-399, oct. 2005.
- [30] S. B. Park, C. S.-Y. Lin, A. V. Krishnan, D. Goldstein, M. L. Friedlander, et M. C. Kiernan, « Utilizing natural activity to dissect the pathophysiology of acute oxaliplatin-induced neuropathy », *Exp. Neurol.*, vol. 227, n° 1, p. 120-127, janv. 2011.
- [31] R. Sittl *et al.*, « Anticancer drug oxaliplatin induces acute cooling-aggravated neuropathy via sodium channel subtype Na(V)1.6-resurgent and persistent current », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 109, n° 17, p. 6704-6709, avr. 2012.
- [32] S. Lollignier, « Rôle du canal sodique Nav1.9 dans la douleur inflammatoire, dans la perception du froid et dans l'hypersensibilité au froid induite par l'oxaliplatine », phdthesis, Université d'Auvergne - Clermont-Ferrand I, 2011.
- [33] J. R. Deuis *et al.*, « An animal model of oxaliplatin-induced cold allodynia reveals a crucial role for Nav1.6 in peripheral pain pathways », *Pain*, vol. 154, n° 9, p. 1749-1757, sept. 2013.
- [34] E. Benoit, S. Brienza, et J. M. Dubois, « Oxaliplatin, an anticancer agent that affects both Na⁺ and K⁺ channels in frog peripheral myelinated axons », *Gen. Physiol. Biophys.*, vol. 25, n° 3, p. 263-276, sept. 2006.
- [35] K. Thibault *et al.*, « Cortical effect of oxaliplatin associated with sustained neuropathic pain: exacerbation of cortical activity and down-regulation of potassium channel expression in somatosensory cortex », *Pain*, vol. 153, n° 8, p. 1636-1647, août 2012.
- [36] D. M. Bautista *et al.*, « The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold », *Nature*, vol. 448, n° 7150, p. 204-208, juill. 2007.
- [37] A. Pedretti, C. Marconi, I. Bettinelli, et G. Vistoli, « Comparative modeling of the quaternary structure for the human TRPM8 channel and analysis of its binding features », *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1788, n° 5, p. 973-982, mai 2009.

- [38] P. Gauchan, T. Andoh, A. Kato, et Y. Kuraishi, « Involvement of increased expression of transient receptor potential melastatin 8 in oxaliplatin-induced cold allodynia in mice », *Neurosci. Lett.*, vol. 458, n° 2, p. 93-95, juill. 2009.
- [39] T. Kawashiri *et al.*, « L type Ca²⁺ channel blockers prevent oxaliplatin-induced cold hyperalgesia and TRPM8 overexpression in rats », *Mol. Pain*, vol. 8, n° 1, p. 7, janv. 2012.
- [40] J.-H. Yeo *et al.*, « Repetitive Acupuncture Point Treatment with Diluted Bee Venom Relieves Mechanical Allodynia and Restores Intraepidermal Nerve Fiber Loss in Oxaliplatin-Induced Neuropathic Mice », *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.*, vol. 17, n° 3, p. 298-309, mars 2016.
- [41] J. Boyette-Davis et P. Dougherty, « Protection against oxaliplatin-induced mechanical hyperalgesia and intraepidermal nerve fiber loss by minocycline », *Exp. Neurol.*, vol. 229, n° 2, p. 353-357, juin 2011.
- [42] M. Nolano, D. A. Simone, G. Wendelschafer-Crabb, T. Johnson, E. Hazen, et W. R. Kennedy, « Topical capsaicin in humans: parallel loss of epidermal nerve fibers and pain sensation », *Pain*, vol. 81, n° 1-2, p. 135-145, mai 1999.
- [43] M. J. Koskinen *et al.*, « Intraepidermal nerve fibre density in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy », *Anticancer Res.*, vol. 31, n° 12, p. 4413-4416, déc. 2011.
- [44] A. K. Kosturakis *et al.*, « Subclinical peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma before chemotherapy is correlated with decreased fingertip innervation density », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 32, n° 28, p. 3156-3162, oct. 2014.
- [45] F. R. Luo, S. D. Wyrick, et S. G. Chaney, « Comparative neurotoxicity of oxaliplatin, ormaplatin, and their biotransformation products utilizing a rat dorsal root ganglia in vitro explant culture model », *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 44, n° 1, p. 29-38, 1999.
- [46] M. J. McKeage, T. Hsu, D. Screnci, G. Haddad, et B. C. Baguley, « Nucleolar damage correlates with neurotoxicity induced by different platinum drugs », *Br. J. Cancer*, vol. 85, n° 8, p. 1219-1225, oct. 2001.
- [47] I. P. Chessell *et al.*, « Disruption of the P2X7 purinoceptor gene abolishes chronic inflammatory and neuropathic pain », *Pain*, vol. 114, n° 3, p. 386-396, avr. 2005.
- [48] K. Nishida *et al.*, « Mitochondrial dysfunction is involved in P2X7 receptor-mediated neuronal cell death », *J. Neurochem.*, vol. 122, n° 6, p. 1118-1128, sept. 2012.
- [49] S.-Y. Yoon, C. R. Robinson, H. Zhang, et P. M. Dougherty, « Spinal astrocyte gap junctions contribute to oxaliplatin-induced mechanical hypersensitivity », *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.*, vol. 14, n° 2, p. 205-214, févr. 2013.
- [50] L. Di Cesare Mannelli, A. Pacini, L. Micheli, A. Tani, M. Zanardelli, et C. Ghelardini, « Glial role in oxaliplatin-induced neuropathic pain », *Exp. Neurol.*, vol. 261, p. 22-33, nov. 2014.
- [51] M. Sakurai, N. Egashira, T. Kawashiri, T. Yano, H. Ikesue, et R. Oishi, « Oxaliplatin-induced neuropathy in the rat: involvement of oxalate in cold hyperalgesia but not mechanical allodynia », *Pain*, vol. 147, n° 1-3, p. 165-174, déc. 2009.
- [52] L. Gamelin *et al.*, « Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-Fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer », *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 10, n° 12 Pt 1, p. 4055-4061, juin 2004.
- [53] M. W. Saif et J. Reardon, « Management of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy », *Ther. Clin. Risk Manag.*, vol. 1, n° 4, p. 249-258, déc. 2005.
- [54] C. Tournigand *et al.*, « OPTIMOX1: A Randomized Study of FOLFOX4 or FOLFOX7 With Oxaliplatin in a Stop-and-Go Fashion in Advanced Colorectal Cancer—A GERCOR Study », *J. Clin. Oncol.*, vol. 24, n° 3, p. 394-400, janv. 2006.
- [55] M. W. Saif, « Does OPTIMOX strategy (“stop-and-go” approach) also work in treatment of pancreatic cancer with oxaliplatin-based regimens? », *JOP J. Pancreas*, vol. 9, n° 5, p. 658-663, 2008.
- [56] A. De Gramont *et al.*, « OPTIMOX study: FOLFOX 7/LV5FU2 compared to FOLFOX 4 in patients with advanced colorectal cancer », *ASCO Meet. Abstr.*, vol. 22, n° 14_suppl, p. 3525, juill. 2004.

- [57] F. Maindrault-Goebel *et al.*, « Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. Oncology Multidisciplinary Research Group (GERCOR) », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO*, vol. 11, n° 11, p. 1477-1483, nov. 2000.
- [58] F. Lin, F. Conti, et O. Moran, « Competitive blockage of the sodium channel by intracellular magnesium ions in central mammalian neurones », *Eur. Biophys. J.*, vol. 19, n° 3, p. 109-118.
- [59] C. M. Armstrong et G. Cota, « Calcium Ion as a Cofactor in Na Channel Gating », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 88, n° 15, p. 6528-6531, 1991.
- [60] L. Stansfield, « Calcium and magnesium for oxaliplatin-induced neuropathy », *Am. J. Health. Syst. Pharm.*, vol. 71, n° 12, p. 987-988, juin 2014.
- [61] A. Avan, A. Avan, E. Giovannetti, et G. J. Peters, « Calcium/Magnesium Infusion for Oxaliplatin-Induced Neuropathy: Protective or Not? », *J. Clin. Oncol.*, vol. 32, n° 29, p. 3341-3341, oct. 2014.
- [62] B. Jordan, F. Jahn, J. Beckmann, S. Unverzagt, C. Müller-Tidow, et K. Jordan, « Calcium and Magnesium Infusions for the Prevention of Oxaliplatin-Induced Peripheral Neurotoxicity: A Systematic Review », *Oncology*, vol. 90, n° 6, p. 299-306, 2016.
- [63] J.-P. a Durand, C. a b Brezault, et F. a Goldwasser, « Protection against oxaliplatin acute neurosensory toxicity by venlafaxine », *Anticancer. Drugs*, vol. 14, n° 6, p. 423-425, juill. 2003.
- [64] J. P. Durand *et al.*, « Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFOF, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial », *Ann. Oncol.*, vol. 23, n° 1, p. 200-205, janv. 2012.
- [65] T. Kus *et al.*, « Efficacy of venlafaxine for the relief of taxane and oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: a single-center retrospective case-control study », *Support. Care Cancer Off. J. Multinat. Assoc. Support. Care Cancer*, vol. 24, n° 5, p. 2085-2091, mai 2016.
- [66] H. Adelsberger, S. Quasthoff, J. Grosskreutz, A. Lepier, F. Eckel, et C. Lersch, « The chemotherapeutic oxaliplatin alters voltage-gated Na(+) channel kinetics on rat sensory neurons », *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 406, n° 1, p. 25-32, oct. 2000.
- [67] G. Y. Wong *et al.*, « A phase III double blinded, placebo controlled, randomized trial of gabapentin in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A North Central Cancer Treatment Group study », *ASCO Meet. Abstr.*, vol. 23, n° 16_suppl, p. 8001, juin 2005.
- [68] M. W. Saif, K. Syrigos, K. Kaley, et I. Isufi, « Role of Pregabalin in Treatment of Oxaliplatin-induced Sensory Neuropathy », *Anticancer Res.*, vol. 30, n° 7, p. 2927-2933, janv. 2010.
- [69] M. Waseem, H. Tabassum, et S. Parvez, « Neuroprotective effects of melatonin as evidenced by abrogation of oxaliplatin induced behavioral alterations, mitochondrial dysfunction and neurotoxicity in rat brain », *Mitochondrion*, vol. 30, p. 168-176, sept. 2016.
- [70] Y. Du *et al.*, « Minocycline prevents nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson's disease », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 98, n° 25, p. 14669-14674, déc. 2001.
- [71] J.-H. Yeo *et al.*, « Clonidine, an alpha-2 adrenoceptor agonist relieves mechanical allodynia in oxaliplatin-induced neuropathic mice; potentiation by spinal p38 MAPK inhibition without motor dysfunction and hypotension », *Int. J. Cancer*, vol. 138, n° 10, p. 2466-2476, mai 2016.
- [72] S. Fujita *et al.*, « Exenatide Facilitates Recovery from Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy in Rats », *PLoS One*, vol. 10, n° 11, p. e0141921, 2015.
- [73] S. Cascinu *et al.*, « Neuroprotective Effect of Reduced Glutathione on Oxaliplatin-Based Chemotherapy in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial », *J. Clin. Oncol.*, vol. 20, n° 16, p. 3478-3483, août 2002.
- [74] F. Arena *et al.*, « Amifostine pretreatment for patients with advanced colorectal cancer receiving folfox chemotherapy », *ASCO Meet. Abstr.*, vol. 25, n° 18_suppl, p. 19663, juin 2007.

- [75] C. Gedlicka, W. Scheithauer, B. Schüll, et G. V. Kornek, « Effective Treatment of Oxaliplatin-Induced Cumulative Polyneuropathy With Alpha-Lipoic Acid », *J. Clin. Oncol.*, vol. 20, n° 15, p. 3359-3361, janv. 2002.
- [76] M. Azevedo *et al.*, « The antioxidant effects of the flavonoids rutin and quercetin inhibit oxaliplatin-induced chronic painful peripheral neuropathy », *Mol. Pain*, vol. 9, n° 1, p. 53, 2013.
- [77] Z. Salehi et M. Roayaei, « Effect of Vitamin E on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy prevention: A randomized controlled trial », *Int. J. Prev. Med.*, vol. 6, n° 1, p. 104, 2015.
- [78] F. Maffei *et al.*, « Plasma antioxidant enzymes and clastogenic factors as possible biomarkers of colorectal cancer risk », *Mutat. Res.*, vol. 714, n° 1-2, p. 88-92, sept. 2011.
- [79] L. Hagfors, P. Leanderson, L. Sköldstam, J. Andersson, et G. Johansson, « Antioxidant intake, plasma antioxidants and oxidative stress in a randomized, controlled, parallel, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis », *Nutr. J.*, vol. 2, p. 5, 2003.
- [80] J. Marshall, A. Zakari, J. J. Hwang, V. Papadopoulos, A. Rosenberg, et C. Silver, « Ginkgo Biloba (GB) extract as a neuroprotective agent in oxaliplatin (Ox)-induced neuropathy », *ASCO Meet. Abstr.*, vol. 22, n° 14_suppl, p. 3670, juill. 2004.
- [81] A. Esfahani *et al.*, « The effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on incidence and severity of oxaliplatin induced peripheral neuropathy: a randomized controlled trial », *Biomark. Res.*, vol. 4, juin 2016.
- [82] T. C. Coste, A. Gerbi, P. Vague, G. Pieroni, et D. Raccah, « Neuroprotective Effect of Docosahexaenoic Acid-Enriched Phospholipids in Experimental Diabetic Neuropathy », *Diabetes*, vol. 52, n° 10, p. 2578-2585, oct. 2003.
- [83] H. Shapiro, « Could n-3 polyunsaturated fatty acids reduce pathological pain by direct actions on the nervous system? », *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, vol. 68, n° 3, p. 219-224, mars 2003.
- [84] Z. Ghoreishi *et al.*, « Omega-3 fatty acids are protective against paclitaxel-induced peripheral neuropathy: A randomized double-blind placebo controlled trial », *BMC Cancer*, vol. 12, p. 355, 2012.
- [85] S. Tokuyama et K. Nakamoto, « Unsaturated Fatty Acids and Pain », *Biol. Pharm. Bull.*, vol. 34, n° 8, p. 1174-1178, 2011.
- [86] M. Terashvili *et al.*, « Antinociception Produced by 14,15-Epoxyeicosatrienoic Acid Is Mediated by the Activation of β -Endorphin and Met-Enkephalin in the Rat Ventrolateral Periaqueductal Gray », *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 326, n° 2, p. 614-622, janv. 2008.
- [87] W. Kim, M. J. Kim, D. Go, B.-I. Min, H. S. Na, et S. K. Kim, « Combined Effects of Bee Venom Acupuncture and Morphine on Oxaliplatin-Induced Neuropathic Pain in Mice », *Toxins*, vol. 8, n° 2, p. 33, févr. 2016.
- [88] Y.-L. Hsieh *et al.*, « Laser acupuncture attenuates oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in patients with gastrointestinal cancer: a pilot prospective cohort study », *Acupunct. Med. J. Br. Med. Acupunct. Soc.*, sept. 2016.
- [89] B. Valentine-Davis et L. H. Altshuler, « Acupuncture for Oxaliplatin Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Colon Cancer: A Retrospective Case Series », *Med. Acupunct.*, vol. 27, n° 3, p. 216-223, juin 2015.
- [90] E. Hoitsma, J. P. H. Reulen, M. de Baets, M. Drent, F. Spaans, et C. G. Faber, « Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder », *J. Neurol. Sci.*, vol. 227, n° 1, p. 119-130, déc. 2004.
- [91] T. Krøigård, P. Karlsson, N. B. Finnerup, S. H. Sindrup, et T. S. Jensen, « [Skin biopsy and quantitative sensory testing can contribute to small fibre neuropathy diagnostics] », *Ugeskr. Laeger*, vol. 178, n° 25, juin 2016.
- [92] T. Krøigård *et al.*, « Characterization and diagnostic evaluation of chronic polyneuropathies induced by oxaliplatin and docetaxel comparing skin biopsy to quantitative sensory testing and nerve conduction studies », *Eur. J. Neurol.*, vol. 21, n° 4, p. 623-629, avr. 2014.

- [93] H. Mayaudon, P.-O. Miloche, et B. Bauduceau, « A new simple method for assessing sudomotor function: Relevance in type 2 diabetes », *Diabetes Metab.*, vol. 36, n° 6, Part 1, p. 450-454, déc. 2010.
- [94] C. S. Yajnik, V. V. Kantikar, A. J. Pande, et J. P. Deslypere, « Quick and Simple Evaluation of Sudomotor Function for Screening of Diabetic Neuropathy », *Int. Sch. Res. Not.*, vol. 2012, p. e103714, juill. 2012.
- [95] M. Saad *et al.*, « Quick, non-invasive and quantitative assessment of small fiber neuropathy in patients receiving chemotherapy », *J. Neurooncol.*, vol. 127, n° 2, p. 373-380, janv. 2016.
- [96] M. J. Hiltz, B. Stemper, F. B. Axelrod, E. H. Kolodny, et B. Neundörfer, « Quantitative thermal perception testing in adults », *J. Clin. Neurophysiol. Off. Publ. Am. Electroencephalogr. Soc.*, vol. 16, n° 5, p. 462-471, sept. 1999.
- [97] M. E. Shy *et al.*, « Quantitative sensory testing Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology », *Neurology*, vol. 60, n° 6, p. 898-904, mars 2003.
- [98] P. Kokotis, M. Schmelz, E. Kostouros, N. Karandreas, et M.-A. Dimopoulos, « Oxaliplatin-Induced Neuropathy: A Long-Term Clinical and Neurophysiologic Follow-Up Study », *Clin. Colorectal Cancer*, févr. 2016.
- [99] D. R. Cornblath *et al.*, « Total neuropathy score: validation and reliability study », *Neurology*, vol. 53, n° 8, p. 1660-1664, nov. 1999.
- [100] D. Bouhassira *et al.*, « Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory », *Pain*, vol. 108, n° 3, p. 248-257, avr. 2004.
- [101] E. M. Lavoie Smith, D. L. Barton, R. Qin, P. D. Steen, N. K. Aaronson, et C. L. Loprinzi, « Assessing patient-reported peripheral neuropathy: the reliability and validity of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-CIPN20 Questionnaire », *Qual. Life Res. Int. J. Qual. Life Asp. Treat. Care Rehabil.*, vol. 22, n° 10, p. 2787-2799, déc. 2013.
- [102] T. J. Postma *et al.*, « The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: the QLQ-CIPN20 », *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*, vol. 41, n° 8, p. 1135-1139, mai 2005.
- [103] M. Stefansson et P. Nygren, « Oxaliplatin added to fluoropyrimidine for adjuvant treatment of colorectal cancer is associated with long-term impairment of peripheral nerve sensory function and quality of life », *Acta Oncol.*, vol. 0, n° 0, p. 1-9, août 2016.
- [104] C. Zimmerman *et al.*, « MC11C4: a pilot randomized, placebo-controlled, double-blind study of venlafaxine to prevent oxaliplatin-induced neuropathy », *Support. Care Cancer Off. J. Multinatl. Assoc. Support. Care Cancer*, vol. 24, n° 3, p. 1071-1078, mars 2016.
- [105] WHO, « Therapeutic Patient Education. continuing Education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic diseases. », World Health Organization Working Group - Regional office for Europe, Copenhagen, 1998.
- [106] C. Tourette-Turgis, *L'éducation thérapeutique du patient: la maladie comme occasion d'apprentissage*. Louvain-la-Neuve: De Boeck, 2015.
- [107] J.-F. d'Ivernois et R. Gagnayre, *Apprendre à éduquer le patient approche pédagogique*. Paris: Maloine, 2011.
- [108] Haute Autorité de Santé, *Education thérapeutique du patient : comment la proposer et la réaliser ?*, Juin 2007. .
- [109] D. Peljak, « L'éducation thérapeutique du patient : la nécessité d'une approche globale, coordonnée et pérenne », *Santé Publique*, vol. 23, n° 2, p. 135-141, juin 2011.
- [110] A. Golay, G. Lagger, M. Chambouleyron, I. Carrard, et A. Lasserre-Moutet, « Therapeutic education of diabetic patients », *Diabetes Metab. Res. Rev.*, vol. 24, n° 3, p. 192-196, avr. 2008.
- [111] K. R. Lorig *et al.*, « Evidence suggesting that a chronic disease self-management program can improve health status while reducing hospitalization: a randomized trial », *Med. Care*, vol. 37, n° 1, p. 5-14, janv. 1999.

- [112] C. Fournier, D. Mischlich, J. F. d'Ivernois, B. Sandrin-Berthon, et J. Ménard, « Towards promotion, structuring and acknowledgement of patient education activities in France », *Patient Educ. Couns.*, vol. 44, n° 1, p. 29-34, juill. 2001.
- [113] M.-A. Bourg, A. Ninotta, D. Feld, V. Guarato-Rousset, et D. Pérol, « Intérêt de l'éducation thérapeutique en cancérologie », *Bull. Infirm. Cancer*, vol. 10, n° 1, p. 14-20, janv. 2010.
- [114] D. Pérol *et al.*, « L'éducation thérapeutique en cancérologie : vers une reconnaissance des compétences du patient », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 94, n° 3, p. 267-274, mars 2007.
- [115] R. Rolke *et al.*, « Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values », *Pain*, vol. 123, n° 3, p. 231-243, août 2006.
- [116] R. Jensen, T. Hystad, A. Kvale, et A. Baerheim, « Quantitative sensory testing of patients with long lasting Patellofemoral pain syndrome », *Eur. J. Pain Lond. Engl.*, vol. 11, n° 6, p. 665-676, août 2007.
- [117] H. Fruhstorfer, U. Lindblom, et W. C. Schmidt, « Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 39, n° 11, p. 1071-1075, nov. 1976.
- [118] D. Yarnitsky, E. Sprecher, R. Zaslansky, et J. A. Hemli, « Heat pain thresholds: normative data and repeatability », *Pain*, vol. 60, n° 3, p. 329-332, mars 1995.
- [119] A. J. M. Beijers, F. Mols, et G. Vreugdenhil, « A systematic review on chronic oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the relation with oxaliplatin administration », *Support. Care Cancer Off. J. Multinat. Assoc. Support. Care Cancer*, vol. 22, n° 7, p. 1999-2007, juill. 2014.
- [120] S. Ng Wing Tin, D. Ciampi de Andrade, C. Goujon, V. Planté-Bordeneuve, A. Créange, et J.-P. Lefaucheur, « Sensory correlates of pain in peripheral neuropathies », *Clin. Neurophysiol.*, vol. 125, n° 5, p. 1048-1058, mai 2014.
- [121] E. E. M. Brouwers, A. D. R. Huitema, W. Boogerd, J. H. Beijnen, et J. H. M. Schellens, « Persistent neuropathy after treatment with cisplatin and oxaliplatin », *Acta Oncol. Stockh. Swed.*, vol. 48, n° 6, p. 832-841, 2009.
- [122] S. B. Park, C. S. Y. Lin, A. V. Krishnan, D. Goldstein, M. L. Friedlander, et M. C. Kiernan, « Long-term neuropathy after oxaliplatin treatment: challenging the dictum of reversibility », *The Oncologist*, vol. 16, n° 5, p. 708-716, 2011.
- [123] G. L. Pittenger, M. Ray, N. I. Burcus, P. McNulty, B. Basta, et A. I. Vinik, « Intraepidermal nerve fibers are indicators of small-fiber neuropathy in both diabetic and nondiabetic patients », *Diabetes Care*, vol. 27, n° 8, p. 1974-1979, août 2004.
- [124] L. Barò, J. C. Hermoso, M. C. Núñez MC, J. A. Jiménez-Rios, et A. Gil, « Abnormalities in plasma and red blood cell fatty acid profiles of patients with colorectal cancer. », *Br. J. Cancer*, vol. 77, n° 11, p. 1978, juin 1998.
- [125] R. L. Schnaar, « Brain gangliosides in axon-myelin stability and axon regeneration », *FEBS Lett.*, vol. 584, n° 9, p. 1741, mai 2010.
- [126] berard, « La taxonomie de BLOOM », 14-avr-2016. [En ligne]. Disponible sur: <http://c2ip.insa-toulouse.fr/fr/pedagogies/concepts-de-base-en-pedagogie/la-taxonomie-de-bloom.html>. [Consulté le: 26-nov-2016].
- [127] S. S. Ko et S. Rossen, *Teaching online: a practical guide*, 3rd ed. New York: Routledge, 2010.
- [128] J. M. Davies, A. C. Newland, et R. G. Finch, « Patient education and communication in non-inpatient intravenous therapy--a review », *Eur. J. Haematol. Suppl.*, vol. 62, p. 18-23, 1998.
- [129] C. Bélisle, *Photolangage: communiquer en groupe avec des photographies : présentation de la méthode*. Lyon: Chronique sociale, 2014.
- [130] J.-M. Revillot, *Manuel d'Education Thérapeutique du Patient: Modèles, Méthodes, Pratiques*. Dunod, 2016.
- [131] *Éducation thérapeutique: prévention et maladies chroniques*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson, 2013.
- [132] H. Mosnier-Pudar et G. Hochberg-Parer, « Éducation thérapeutique, de groupe ou en individuel : que choisir ? », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 2, n° 4, p. 425-431, 2008.

Annexes

Annexe 1 : Lettre d'information au patient

ETUDE PILOTE D'ANALYSE DES MARQUEURS DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE CHRONIQUE DES PATIENTS TRAITES PAR CHIMIOThERAPIE A BASE D'OXALIPLATINE.

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Le Docteur..... (nom, prénom, téléphone), exerçant dans le service d'oncologie du groupe hospitalier Paris Saint-Joseph vous propose de participer à une recherche concernant votre maladie. Il est important de lire attentivement cette note avant de prendre votre décision ; n'hésitez pas à lui demander des explications.

Vous êtes actuellement hospitalisé(e) dans le service d'oncologie pour la prise en charge d'un cancer de la sphère digestive. Le traitement chimiothérapique que vous recevez est à base d'oxaliplatine, un agent cytotoxique induisant des neuropathies.

1) En quoi consiste la recherche ?

Cette recherche porte sur l'exploration des mécanismes (physiopathologiques) responsables de l'apparition et du développement de la douleur neuropathique induite par l'oxaliplatine.

2) Quel est le but de cette recherche?

Le but de cette étude est de comprendre les mécanismes (physiopathologiques) des neuropathies induites par l'oxaliplatine pour mieux prendre en charge cet effet indésirable et le prévenir. Celle-ci s'inscrit dans une démarche d'optimisation de la qualité et de la sécurité des soins anticancéreux.

3) Quel est le calendrier de la recherche ?

Votre participation durera le temps de votre séjour en oncologie. Des données cliniques vous concernant seront recueillies le jour de votre inclusion dans l'étude. Afin de mieux comprendre les mécanismes de cet effet indésirable, nous compléterons vos analyses de sang habituelles par d'autres tests biologiques sans que ceux-ci n'entraînent de prélèvements supplémentaires. Les tubes seront anonymisés et seront traités dans une unité de recherche de l'université Paris Descartes.

4) Quels sont les bénéfices et les contraintes liés à votre participation ?

Cette étude repose sur l'évaluation des seuils de douleur par des examens pouvant se révéler douloureux. Il s'agit de provoquer des impressions de froid, de chaud ou encore de piqûres. Ces stimuli sont certes désagréables mais l'opérateur de l'examen entend réduire cette pénibilité en arrêtant le stimulus dès qu'il fait mal. Ces évaluations seront réalisées à chaque cycle et dureront une vingtaine de minutes. Ces appareils de mesures sont utilisés par de nombreuses équipes médicales. Le recul désormais suffisant assure une bonne maîtrise.

En revanche, cette étude ne modifie pas les modalités de la prise en charge thérapeutique et n'apporte pas en soi de bénéfice individuel pour les personnes qui y participent.

5) Que vont devenir les prélèvements effectués pour la recherche ?

Les prélèvements seront traités dans une unité de recherche de l'université Paris Descartes. Aucun échantillon sanguin ne sera conservé après leur analyse, ceux-ci seront détruits en accord avec les pratiques usuelles dans ce type de recherche.

6) Si vous participez, que vont devenir les données recueillies pour la recherche ?

Dans le cadre de la recherche clinique à laquelle le groupe hospitalier Saint Joseph vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche.

A cette fin, les données médicales vous concernant seront conservées par le groupe hospitalier Paris Saint-Joseph, gestionnaire de cette recherche en France. Les données nécessaires à la recherche seront anonymes et identifiées par un numéro de code. Le lien avec vos données nominatives sera établi dans un fichier conservé par le centre de recherche clinique du groupe hospitalier Paris Saint-Joseph. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises. Pour tout arrêt de votre participation, les données recueillies précédemment à cet arrêt seront utilisées sauf si vous ne le souhaitez pas.

7) Comment cette recherche est-elle encadrée ?

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile de France, en date du 20/05/2014.

8) Quels sont vos droits ?

Votre participation à cette recherche est entièrement libre et volontaire. Votre décision n'entraînera aucun préjudice sur la qualité des soins et des traitements que vous êtes en droit d'attendre.

Vous pourrez tout au long de la recherche demander des explications sur le déroulement de la recherche au médecin qui vous suit.

Vous pouvez vous retirer à tout moment de la recherche sans justification, sans conséquence sur la suite de votre traitement ni la qualité des soins qui vous seront fournis et sans conséquence sur la relation avec votre médecin. A l'issue de ce retrait, vous pourrez être suivi par la même équipe médicale.

Votre dossier médical restera confidentiel et ne pourra être consulté que sous la responsabilité du médecin s'occupant de votre traitement ainsi que par les autorités de santé et par des personnes dûment mandatées par le groupe hospitalier Saint Joseph pour la recherche et soumises au secret professionnel.

A l'issue de la recherche et après analyse des données relatives à cette recherche, vous pourrez être informé(e) des résultats globaux par l'intermédiaire du médecin qui vous suit dans le cadre de cette recherche.

9) Formulaire de consentement :

Je soussigné(e)Mme, Melle, M. (rayer les mentions inutiles) (nom, prénom)
.....demeurant
..... accepte librement et
volontairement de participer à la recherche médicale intitulée

ETUDE PILOTE D'ANALYSE DES MARQUEURS DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE CHRONIQUE DES PATIENTS TRAITES PAR CHIMIOThERAPIE A BASE D'OXALIPLATINE.

dont le groupe hospitalier Paris Saint-Joseph est le gestionnaire, et qui m'a été proposée par le Docteur (nom, prénom, téléphone)....., médecin investigateur dans cette recherche.

Etant entendu que :

- le médecin investigateur, qui m'a informé et a répondu à toutes mes questions, m'a précisé que j'étais libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche,
- avant de participer à cette recherche, j'ai bénéficié d'un examen médical dont les résultats m'ont été communiqués,
- je pourrais avoir communication par le médecin investigateur au cours ou à l'issue de la recherche des informations concernant ma santé, qu'il détient,
- j'ai bien compris dans le formulaire d'information qui m'a été remis que pour pouvoir participer à cette recherche,
- je suis parfaitement conscient(e) que je peux retirer à tout moment mon consentement à ma participation à cette recherche et cela quelles que soient mes raisons et sans supporter aucune responsabilité mais je m'engage dans ce cas à en informer le médecin investigateur. Le fait de ne plus participer à cette recherche ne portera pas atteinte à mes relations avec ce médecin, qui me proposera, si je le souhaite, et, si besoin, une autre prise en charge.
- si je le souhaite, à son terme, je serai informé(e) par le médecin investigateur des résultats globaux de cette recherche,
- mon consentement ne décharge en rien le médecin investigateur et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités, tous mes droits étant garantis par la loi.

Fait à :, le

➔ Signature du patient

➔ Signature du médecin investigateur qui atteste avoir pleinement expliqué à la personne signataire le but, les modalités ainsi que les risques potentiels de la recherche :

Fait à :, le

Ce document est à réaliser en 2 exemplaires originaux, dont le premier doit être gardé 10 ans par le GHPSJ, l'autre remis à la personne donnant son consentement.

Annexe 2 : Discours au patient pour réaliser le Thermotest

Présentation du test	<ul style="list-style-type: none"> - L'oxaliplatine peut modifier votre sensibilité au chaud et au froid - Il s'agit d'évaluer votre sensibilité au chaud et au froid grâce à cette machine - Le dispositif en métal est capable de se réchauffer et de se refroidir - Installez-vous confortablement dans votre fauteuil, soyez détendu(e) <p><i>On place la thermode sur une table à hauteur du patient et on l'invite à poser sa main sur la thermode (T=32 °C), puis on lui demande ce qu'il ressent.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ce test a pour objectif de déterminer votre seuil de sensibilité et de douleur au froid et au chaud. Nous allons appliquer cette thermode au niveau de votre main et vous nous indiquerez vos différents seuils en appuyant sur ce bouton. Dès que vous aurez appuyé sur ce bouton la température reviendra à sa valeur normale. - Cette machine n'est pas dangereuse, elle a été conçue pour garantir votre sécurité. La modification de la température est toujours progressive. Celle-ci ne dépassera jamais 50 °C (température d'une boisson chaude) et ne descendra jamais en dessous de 5 °C (température d'un réfrigérateur). - Le test ne durera pas plus d'une demi-heure en tout.
Seuil de sensibilité au froid	<ul style="list-style-type: none"> - Dans un premier temps, on va évaluer la sensibilité au froid - La température va baisser progressivement - Dès que vous commencez à ressentir une sensation de froid, vous pressez le bouton et la température reviendra à sa valeur normale que vous ressentez actuellement - Ceci sera répété 5 fois de suite
Seuil de sensibilité à la chaleur	<ul style="list-style-type: none"> - On va réaliser le contraire désormais, il s'agit d'évaluer la sensibilité au chaud - La température va augmenter progressivement - Dès que vous commencez à ressentir une sensation de chaleur, vous pressez le bouton et la température reviendra à sa valeur de base que vous ressentez actuellement - Ceci sera répété 5 fois de suite également
Seuil de douleur au froid	<ul style="list-style-type: none"> - A présent, on va passer à quelque chose d'un peu plus désagréable mais qui ne doit pas vous faire mal, il s'agit d'évaluer votre seuil de douleur au froid. - Le principe est de laisser la température descendre jusqu'à ce que vous commenciez à ressentir un début de douleur. A ce moment, vous pressez le bouton et la température regagne sa valeur normale. - La sensation de début de douleur se caractérise par une sensation différente qui vient se surajouter à la simple sensation de froid. Il peut s'agir par exemple d'une impression de picotement ou de fourmillement désagréable. - On le fera 5 fois également
Seuil de douleur à la chaleur	<ul style="list-style-type: none"> - Pour finir, on va évaluer votre seuil de douleur à la chaleur. - Le principe est de laisser la température s'élever jusqu'à ce que vous commenciez à ressentir un début

	<p>de douleur. A ce moment, vous pressez le bouton et la température regagne sa valeur normale.</p> <ul style="list-style-type: none">- La sensation de début de douleur se caractérise par sensation différente qui vient se surajouter à la simple sensation de chaleur. Il peut s'agir par exemple d'une impression de picotement ou de fourmillement désagréable.- On le fera également 5 fois.
--	--

Annexe 3 : Questionnaire NPSI

Nous voudrions savoir si vous avez des douleurs spontanées, c'est-à-dire des douleurs en l'absence de toute stimulation. Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui correspond le mieux à l'intensité de vos douleurs spontanées en moyenne au cours des 24 dernières heures. Entourez le chiffre 0 si vous n'avez pas ressenti ce type de douleur. (Veuillez n'entourer qu'un seul chiffre)

Q1/. Votre douleur est-elle comme une brûlure ?

Aucune brûlure	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Brûlure maximale imaginable
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

Q2/. Votre douleur est-elle comme un étai ?

Aucun étai	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Etai maximal imaginable
------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------------------

Q3/. Votre douleur est-elle comme une compression ?

Aucune compression	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Compression maximale imaginable
--------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	---------------------------------

Q4/. **Au cours des dernières 24 heures**, vos douleurs spontanées ont été présentes:

Veuillez cocher la réponse qui correspond le mieux à votre état

En permanence	/	/
Entre 8 et 12 heures	/	/
Entre 4 et 7 heures	/	/
Entre 1 et 3 heures	/	/
Moins d' 1 heure	/	/

Nous voudrions savoir si vous avez des crises douloureuses brèves. Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui correspond le mieux à l'intensité de vos crises douloureuses en moyenne au cours des 24 dernières heures. Entourez le chiffre 0 si vous n'avez pas ressenti ce type de douleur. (Veuillez n'entourer qu'un seul chiffre)

Q5/. Avez-vous des crises douloureuses comme des décharges électriques ?

Aucune décharge électrique	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Décharge électrique maximale imaginable
----------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	---

Q6/. Avez-vous des crises douloureuses comme des coups de couteau ?

Aucun coup de couteau	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Coup de couteau maximal imaginable
-----------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	------------------------------------

Q7/. **Au cours des dernières 24 heures**, combien de ces crises douloureuses avez-vous présenté ?

Veuillez cocher la réponse qui correspond le mieux à votre état

Plus de 20	/	/
Entre 11 et 20	/	/
Entre 6 et 10	/	/
Entre 1 et 5	/	/
Pas de crise douloureuse	/	/

Nous voudrions savoir si vous avez des douleurs provoquées ou augmentées par le frottement, la pression, le contact d'objets froids sur la zone douloureuse. Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui correspond le mieux à l'intensité de vos douleurs provoquées en moyenne au cours des 24 dernières heures. Entourez le chiffre 0 si vous n'avez pas ressenti ce type de douleur. (Veuillez n'entourer qu'un seul chiffre)

Q8/. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le frottement sur la zone douloureuse ?

Aucune douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable

Q9/. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par la pression sur la zone douloureuse ?

Aucune douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable

Q10/. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le **contact** avec un objet froid sur la zone douloureuse ?

Aucune douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable

Nous voudrions savoir si vous avez des sensations anormales dans la zone douloureuse. Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui correspond le mieux à l'intensité de vos sensations anormales en moyenne au cours des 24 dernières heures. Entourez le chiffre 0 si vous n'avez pas ressenti ce type de sensation. (Veuillez n'entourer qu'un seul chiffre)

Q11/. Avez-vous des picotements ?

Aucun picotement	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Picotement maximal imaginable

Q12/. Avez-vous des fourmillements ?

Aucun fourmillement	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Fourmillement maximal imaginable

RESULTATS

<u>SCORE TOTAL</u>		<u>SOUS-SCORES</u>	
1 –	Q1 =	BRULURES (Douleurs spontanées superficielles):	
2 –	(Q2+Q3) =	Q1=/10
3 –	(Q5+ Q6) =	CONSTRICION (Douleurs spontanées profondes):	
4 –	(Q8+Q9+Q10) =	(Q2+Q3)/ 2 =/10
5 –	(Q11+Q12) =	DOULEURS PAROXYSTIQUES:	
		(Q5+ Q6)/ 2 =/10
		DOULEURS EVOQUEES:	
		(Q8+Q9+Q10) /3=/10
	(1+2+3+4+5) =/100	PARESTHESIES/DYSESTHESIES:	
		(Q11+Q12)/2 =/10

Annexe 4 : Outils d'éducation thérapeutique : cartes « ressentis »



Fourmillements
Paresthésie



Picotements
Paresthésie



Baisse de sensibilité
Hypoesthésie



Douleur due à un stimulus
non douloureux
Allodynie



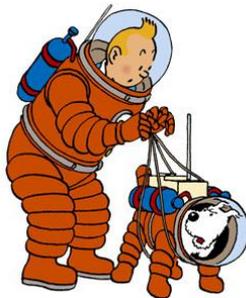
Exagération de la sensation
Hyperesthésie



Sensation de faiblesse
Hypotonie musculaire



Trouble de l'équilibre



Engourdissement



Sensation de chaleur, de brûlure

Neurotoxicité de l'oxaliplatine : de l'exploration clinique à la prise en charge éducative de la neuropathie.



Difficulté à ressentir le sol sous ses pieds.
Sensation de marcher sur du coton



Trouble de l'audition



Difficulté pour distinguer l'eau
chaude de l'eau froide



Vertiges



Vision floue



Difficulté pour écrire



Difficulté pour manipuler de petits objets



Difficulté pour manipuler de
petits objets



Difficulté pour manipuler de petits
objets



Sensation de décharges électriques



Tremblements



Diminution des réflexes



Sensation de coups de couteau

Annexe 5 : Outils d'éducation thérapeutique : cartes de Barrows

Carte d'exposé d'un cas

Pierre met de plus en plus de temps à mettre sa chemise le matin car il ne sent plus les boutons sous ses doigts. Que doit-il faire ?

Liste de choix

- 1) Il doit persévérer et prendre le temps nécessaire pour mettre la chemise.
- 2) Il ne doit plus porter de chemises.
- 3) Il doit demander de l'aide à quelqu'un.

Effet du choix 1 Conséquence neutre

Il risque de se décourager, de se déprécier. L'habillement peut devenir anxiogène. Prendre plus de temps le matin pour y arriver, pour se préparer et ne pas paniquer. S'organiser.

Effet du choix 2 Conséquence neutre

Possible de choisir des chemises à pression. Si le patient ne sollicite pas les zones affectées par les troubles neurologiques, il risque de sous-estimer la neuropathie. Quoiqu'il en soit, le signaler à son oncologue.

Effet du choix 3 Conséquence positive

Il peut demander de l'aide à son entourage (ou aide à domicile) s'il veut mettre sa chemise, cela lui évitera de perdre du temps.

Carte d'exposé d'un cas

Sylvie ne peut plus préparer sa salade de crudités car la sensation du froid sur ses mains est très désagréable. Que doit-elle faire ?

Liste de choix

- 1) Adapter les pratiques : réduire le temps de contact des mains avec l'eau froide, prendre les aliments du réfrigérateur avec un mouchoir.
- 2) Changer son alimentation.
- 3) Demander de l'aide à quelqu'un pour préparer le repas.

Effet du choix 1 Conséquence positive

Adapter les pratiques, trouver des astuces pour continuer à s'alimenter normalement et partager le repas avec les autres. Possible de laver la salade à l'eau tiède. Mettre des gants *Mappa* pour la vaisselle.

Effet du choix 2 Conséquence négative

Cette situation peut amener à des carences et prive de moments de réconfort.

Effet du choix 3 Conséquence positive

Demander à un proche ou se renseigner sur les services de livraison de repas.

NB: dans les dysgueusies, conseiller un dentifrice doux, sans fluor, sans menthol (sensation de froid). Eviter les dentifrices blancheur (agressif). → par ex dentifrice Homéophytol?

Carte d'exposé d'un cas

Les balades de Paul deviennent de plus en plus pénibles, marcher n'est plus si naturel et il ne prend plus autant de plaisir à se balader. Que doit-il faire ?

Liste de choix

- 1) Sortir moins longtemps mais plus souvent.
- 2) Se faire accompagner lors des balades.
- 3) Limiter les sorties aux seules indispensables (ex : RDV médicaux)
- 4) S'aider d'une canne.

Effet du choix 1

Conséquence positive

Permet de conserver les sorties pour profiter des bénéfices qu'elles procurent. Fractionner les sorties dans la journée, faire des pauses pendant la marche. Podomètre pour encourager?

Effet du choix 2

Conséquence positive

Permet de limiter le risque de chute, de détourner l'attention des troubles neurologiques vers des conversations.

Effet du choix 4

Conséquence positive

Tenir la rampe des escaliers. Si un dispositif est nécessaire, choisir le plus adapté au trouble. Son usage ne doit pas être perçu de façon négative par le patient mais comme une aide à sa prise en charge.

Effet du choix 3

Conséquence négative

Augmente le risque de dépression, perte de masse musculaire.

Carte d'exposé d'un cas

La toilette est redoutée par Hélène : elle a peur de tomber dans la douche. Que doit-elle faire ?

Liste de choix

- 1) Rendre la salle de bain plus ergonomique.
- 2) Limiter le nombre de douches.
- 3) Préférer le bain à la douche.

Effet du choix 1

Conséquence positive

Adaptation de la douche : il existe des chaises à mettre dans la douche, des tapis antidérapants à positionner dans le fond de la baignoire. Installer une poignée, et une marche pour monter dans la baignoire. Installer une douche à l'italienne?

Effet du choix 2

Conséquence négative

La toilette au gant au lavabo est possible mais risque de faire perdre l'estime de soi au patient et de le désocialiser.

Effet du choix 3

Conséquence neutre

Privilégier la douche, s'accorder un bain de temps en temps.

Carte d'exposé d'un cas

Marie n'ose plus prendre sa voiture, elle ressent des difficultés pour doser la force sur les pédales.

Liste de choix

- 1) Continuer à conduire, se concentrer davantage sur ses mouvements de pieds.
- 2) Se faire conduire.
- 3) Utiliser les transports en commun.

Effet du choix 1 Conséquence neutre

Ne pas hésiter à parler au médecin et ne pas prendre la voiture si la neuropathie devient invalidante. Eviter de conduire si vous ne vous en sentez pas capable. Faire la demande d'une carte europ. de stationnement ou carte d'invalidité (mairie ou service-public.fr).

Effet du choix 2 Conséquence neutre

Ne pas hésiter à demander de l'aide à des proches ou un transport médicalisé si la neuropathie est invalidante.

Effet du choix 3 Conséquence neutre

Privilégier les transports si possible en dehors des heures de pointe.

Carte d'exposé d'un cas

Marie n'ose plus faire ses courses, les gestes simples (manipuler de la monnaie, choisir des produits froids, porter des objets lourds...) sont devenus des épreuves.

Liste de choix

- 1) Utiliser la livraison à domicile proposée par certains supermarchés en ligne ou choisir le drive. Se renseigner si la mairie propose une éventuelle aide.
- 2) Continuer à sortir, demander la livraison à domicile à la caisse.
- 3) Se faire aider par sa famille, ses voisins.

Effet du choix 1 Conséquence positive

Permet d'éviter de transporter des produits lourds, d'éviter de manipuler la monnaie.

Effet du choix 3 Conséquence positive

Ne pas hésitez à solliciter votre entourage pour d'une part ne pas rester seul et d'autre part partager vos difficultés.

Effet du choix 2 Conséquence positive

Choix de meilleurs produits. Permet un exercice physique modérée mais il faut éviter les heures d'affluence qui rendent plus fatigante cette activité.

NB: Pour les petites sommes inférieures à 20 €, le paiement sans contact est très pratique.

Annexe 6 : Outils d'éducation thérapeutique : Dépliant de présentation

Quels sont les anticancéreux neurotoxiques?

- L'**oxaliplatine** et le **cisplatine**.
- Le **paclitaxel** (Taxol®) et le **docétaxel** (Taxotère®).
- La **vincristine** (Oncovin®), la **vinblastine** (Velbe®), **vinorelbine** (Velbe®).
- Le **bortézomib** (Velcade).
- La **thalidomide**, le **lénalidomide** (Revlimid®), le **pomalidomide** (imnovid®).

Petit lexique

- Dysesthésie** : anomalie de la perception des sens.
- Paresthésie** : sensations tactiles anormales telles que fourmillement, picotement, engourdissement.
- Allodynie** : douleur ressentie pour un stimulus non douloureux.
- Hypoesthésie** : diminution de la sensibilité.

Vous recevez un traitement neurotoxique...

Vous recevez actuellement un traitement chimiothérapeutique pour soigner votre cancer. Il exerce principalement sa toxicité sur les cellules cancéreuses mais peut également être toxique pour le système nerveux.

Le système nerveux périphérique est le système qui nous permet de percevoir l'environnement extérieur à travers les 5 sens, mais également d'assurer la motricité des différentes parties du corps.



La neurotoxicité des chimiothérapies se manifeste essentiellement par des sensations anormales, des sensations excessives ou au contraire atténuées. Certains signes régressent spontanément mais d'autres persistent plus longtemps.



Venir à l'hôpital Antoine Bécélère...



Hôpital de jour de médecine
157 rue de la porte de Trivaux 92140 Clamart

Vivre avec un traitement Neurotoxique

Programme d'éducation thérapeutique



Hôpital de jour de médecine
157 rue de la porte de Trivaux 92140 Clamart

Peut-on atténuer ces effets indésirables ?

Actuellement, aucun traitement médicamenteux n'est clairement reconnu dans la prévention et le traitement de ces effets indésirables. Il convient d'adopter quelques gestes qui réduiront la gêne et informer votre oncologue.

Bien se couvrir par temps froid, porter des gants.



Installer un tapis de bain, des poignées dans la salle de bain, une chaise dans la douche.

Prendre son temps pour s'habiller le matin. Préférer les pressions aux boutons.



Prendre les objets froids avec un mouchoir.

En toutes circonstances, savoir écouter son corps et ne pas hésiter à déclarer à votre oncologue les effets indésirables mêmes bénins qui surviennent pendant votre traitement.

La séance d'éducation thérapeutique à l'hôpital Antoine Bécélère...

Séance collective, minimum 4 participants. Une après-midi par mois : de 14h à 16h.



Penser à consulter le planning.

Prendre RDV au service de pharmacie au numéro de téléphone: 01 45 37 49 04.



Annexe 7 : Résumés des communications écrites

IASP Congress, Yokohama (Japan), September 2016

Assessment of Chronic Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy: Results of LIPIDOXA, a Two-Year Clinical Study.

J. Delmotte¹, M. Andriamamonjy¹, H. Beaussier¹, M. Cherifi¹, F. Savinelli², M. D'Ussel³, F. COUDORE⁴

¹Paris Saint Joseph Hospital, Clinical Research Center, Paris, France, ²Paris Saint Joseph Hospital, Oncology Department, Paris, France, ³Paris Saint Joseph Hospital, Pain Committee, Paris, France, ⁴University Paris Saclay - Faculty of Pharmacy - INSERM UMR 1178, Châtenay-Malabry, France

Oxaliplatin is a platinum compound widely used in gastrointestinal cancer treatment but producing dose-limiting peripheral neurotoxicity. Acute neuropathy is characterized by a transient cold-induced distal dysesthesia and allodynia whereas chronic neuropathy leads to sensory loss, dysesthesia and functional impairment. Pathophysiological mechanisms of chronic oxaliplatin-induced neuropathy (OIN) are not completely understood and remain to be explained. In this context, we designed LIPIDOXA study, a clinical trial (NCT02169908), which consists in exploring mechanisms of chronic OIN thanks to biochemical and lipidomic assays. The clinical objective is to detect and quantify the hypoesthesia developed during and after oxaliplatin-treatment.

We included patients without neuropathy and treated with oxaliplatin-based chemotherapy regimen (oxaliplatin dose of 85 mg/m² every 14 days, two-hour infusion). To quantify OIN, we performed a battery of three complementary tests on every patients before oxaliplatin cure, once a month all along oxaliplatin cure (which lasts 3 or 6 months) and 6 months after the end of the cure. These tests were (1) thermal sensory assessment using the ThermoTest from Somedic®: Cold Detection Threshold (CDT), Warm Detection Threshold (WDT), Cold Pain Threshold (CPT), Heat Pain Threshold (HPT); (2) tactile sensory assessment using von Frey hairs and (3) global neuropathic pain assessment using the Neuropathic Pain Symptom Inventory scale (NPSI). Furthermore, patients underwent a blood sample every visit to study biological parameters. Clinical results were analyzed using ANOVA test (clinical parameters with treatment cycle: C1 to follow-up) and using Pearson's correlation test (clinical parameters with treatment duration). Results were computed with R software (version 3.2.2).

From May 2014 to January 2016, 35 patients (17 women, 18 men; mean age: 64.5) treated with oxaliplatin-based chemotherapy regimen (31 FOLFOX, 2 FOLFIRINOX, 1 GEMOX, 1 EOX) were included. Mean CDT measured at follow-up was significantly higher than mean CDT measured during treatment (4.50°C vs 2.38°C to 3.28°C, p<0.001). Mean WDT, CPT and HPT measured during treatment and at follow-up were not significantly different (2.33°C to 3.44°C, p=0.17 | 16.54°C to 17.96°C, p=0.33 | 12.25°C to 14.05°C, p=0.08, respectively). Individually, a significant increase in the CDT and/or WDT over treatment has been identified for 12/35 (34%) patients (patients 1, 3, 5, 10, 11, 13, 17, 18, 27, 29, 30, 34). A significant increase in CPT and/or HPT over treatment has been identified for ten (29%) patients (1, 3, 10, 17, 18, 20, 24, 28, 30, 35). A significant increase in tactile sensitivity threshold has been identified for ten (29%) patients (1, 10, 14, 16, 18,

20, 26, 33, 34, 35). Regarding the NPSI scale, 85% of patients experienced pain triggered by contact with a cold object, 77% of patients characterized this pain as tingling.

Regarding thermal sensory impairment, these clinical results reveal that oxaliplatin-induced neuropathy occurs in approximately one third of our study population. This figure is consistent with those found in scientific literature. Chronic OIN develops in a subpopulation of treated patients, thus the most relevant analyze is to study the results individually rather than globally. These relevant clinical outcomes are being correlated with various biomarkers (biochemical and lipidomic markers).

Identification of Biomarkers of Chronic Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy

J. Delmotte¹, R. Lebeau², H. Beaussier¹, F. Massicot², N. Auzeil², F. COUDORE³, O. Laprevote²

¹Paris Saint Joseph Hospital, Clinical Research Center, Paris, France, ²Sorbonne Paris Cité University, Faculty of Pharmacy, Chemistry - UMR8638, Paris, France, ³Paris Saclay University - Faculty of Pharmacy - INSERM UMR 1178, Châtenay-Malabry, France

Oxaliplatin is a platinum compound widely used in gastrointestinal cancer treatment but producing dose-limiting peripheral neurotoxicity. Acute neuropathy is characterized by a transient cold-induced distal dysesthesia and allodynia whereas chronic neuropathy leads to sensory loss, dysesthesia and functional impairment. Pathophysiologic mechanisms of chronic oxaliplatin-induced neuropathy (OIN) are not completely understood and remain to be explained. In this context, we designed a clinico-biological study, which consists in exploring mechanisms of chronic OIN thanks to biological analysis. The aim of investigation is to identify plasma biomarkers of OIN.

We included patients without neuropathy and treated with oxaliplatin-based chemotherapy regimen (oxaliplatin dose of 85 mg/m² every 14 days, two-hour infusion). Patients underwent a blood sample every visit to study biological parameters: 1.5 ml of plasma was collected at each visit and then immediately stored at -80°C for ulterior analysis. For the first 12 patients enrolled, the levels of apoptosis, oxidative stress and mitochondrial activity were quantified thanks to YOPRO-1, H2DCF-DA and JC-1 probes respectively. The results were analyzed globally thanks to ANOVA test (biochemical parameters with the cycle C1 to follow-up) and then individually thanks to Pearson correlation test (biochemical parameters with duration of the cure). Results are computed with R software (version 3.2.2).

From May 2014 to May 2015, 12 patients (4 women, 8 men; mean age: 70) treated with oxaliplatin (11 FOLFOX, 1 GEMOX) were included and tested. Concerning ANOVA tests, there was a significant increase in H2DCF-DA plasma level all along treatment, with a maximum at the end of the treatment (p=0.0051) and then a decrease after treatment (no difference at follow-up compared to basal level, p=0.266). However, no significant difference was found for YOPRO-1 and JC-1 plasma level. Concerning Pearson correlation test, a significant increase in H2DCF-DA plasma level during treatment was identified in 7 of 12 patients (patients 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10). In contrast, no significant increase in the level

of apoptosis and no significant modification of mitochondrial activity during treatment have been demonstrated.

The significant increase in H2DCF-DA plasma levels during treatment reveals an increase in plasma oxidative stress. This result confirms the pro-oxidative role of oxaliplatin, as it was previously demonstrated in vitro and in mice. However, there is no significant result concerning markers of apoptosis and mitochondrial activity in plasma. This can be explained by the fact that the probes have cellular targets. Biochemical analysis must be enhanced : plasma probes or blood cells should be chosen. This analysis will be completed with lipidomic analysis. The final goal is to correlate clinical parameters with analytical results and identify biomarkers of chronic oxaliplatin-induced neuropathy.

Congrès des Transatlantiques en oncologie, Paris (France), décembre 2016

Création d'une séance éducative pour gérer la neurotoxicité induite par les chimiothérapies.

JB Delmotte¹, A. Pinon¹, S. Barthier², L. Marthey², S. Foucher¹, A. Decottignies¹

¹Hôpital Antoine Béclère, Pharmacie à Usage Intérieur ; ²Hôpital Antoine Béclère, Hôpital de Jour de Médecine

L'utilisation des anticancéreux est souvent limitée par le développement d'effets indésirables (EI) impactant la qualité de vie des patients. Pour les accompagner dans leur traitement, le service d'HDJ de notre hôpital a mis en place un programme d'Education Thérapeutique autour de la fatigue, des troubles digestifs et hématologiques. Nous avons enrichi ce programme d'une séance neurotoxicité.

La séance est collective et s'articule en 3 temps. Le premier permet d'acquérir des notions de physiologie utiles à la compréhension des EI neurologiques. Les patients mettent par écrit leurs connaissances sur le système nerveux avant d'être commentées collectivement. Ceci crée une dynamique de groupe en début de séance et favorise l'acquisition des notions. Le deuxième introduit les effets neurotoxiques des anticancéreux grâce à des cartes présentant de façon imagée les troubles neurologiques. Les patients les décrivent et devinent les symptômes. L'animateur invite ensuite les patients à s'exprimer sur les EI de leur traitement sur la base de leur vécu ou de leurs connaissances. Le 3ème temps éducatif propose une réflexion sur les décisions à prendre face à des situations de la vie quotidienne pouvant être compliquées par les EI (toilette, repas...). Des cartes de Barrows[®] ont été conçues à cet effet, celles-ci proposent des mises en situation associées à une liste de choix ; les conséquences sont discutées collectivement.

Cette séance donne aux patients les compétences pour mieux vivre avec leur traitement neurotoxique. Ils deviennent capables d'informer plus précocement l'équipe soignante des atteintes neurologiques pour en anticiper le développement et adapter le traitement.

Résumé

L'oxaliplatine est un anticancéreux couramment employé, son efficacité étant reconnue en première intention dans le traitement de nombreux cancers gastro-intestinaux. Cependant, son utilisation est limitée par le développement de neuropathies sensitives caractérisées par une allodynie au froid survenant de façon aiguë et des hypoesthésies d'évolution chronique qui dégradent fortement la qualité de vie du patient. Pour étudier la neuropathie induite par l'oxaliplatine (NPIO) et rechercher des marqueurs biologiques associés (stress oxydant, inflammation, lipidome), nous avons conçu une étude translationnelle avec le service d'oncologie du Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph : l'étude LIPIDOXA (NCT02169908). La quantification de la NPIO a reposé sur l'utilisation de trois techniques complémentaires : mesure de la sensibilité thermique avec l'appareil Thermostest, mesure de la sensibilité tactile avec les filaments de von Frey et mesure de la composante douloureuse avec le questionnaire NPSI (Neuropathic Pain Symptom Inventory). Les patients ont été évalués avant la mise sous traitement, tout au long du traitement et six mois après l'arrêt. Entre mai 2014 et juin 2016, 35 patients ont été inclus. Il a été montré un lien entre le grade de neuropathie à six mois et la cinétique d'adaptation posologique ($p = 0,028$) et entre le stade du cancer et le grade de neuropathie à six mois ($p = 0,029$). Les seuils de détection thermique mesurés lors de la visite de suivi étaient supérieurs à ceux mesurés à la première visite ($-3,7$ °C vs $-2,1$ °C ; $p = 0,002$ pour le froid et $3,6$ °C vs $2,0$ °C ; $p = 0,004$ pour le chaud). Cette analyse met en évidence le développement d'une hypoesthésie aux stimuli thermiques six mois après l'arrêt de l'oxaliplatine. Ces résultats cliniques serviront de base pour l'établissement de corrélations avec les nombreux marqueurs biologiques en cours d'analyse.

En parallèle de l'étude LIPIDOXA, nous avons conçu une séance d'éducation thérapeutique (ETP) pour accompagner les patients traités par des anticancéreux neurotoxiques. Cette séance collective s'inscrit dans le cadre du programme d'ETP IMMPaCT (Hôpitaux Universitaires Paris Sud) et elle s'articule en trois temps pédagogiques : (1) connaître les notions de base de neurophysiologie grâce à la méthode Metaplan® (2) comprendre les effets neurotoxiques des anticancéreux grâce à la méthode du Photolangage® (3) appliquer les connaissances pour gérer au quotidien la neuropathie grâce à l'utilisation de cartes de Barrows® (mises en situation de la vie quotidienne). La séance donne aux patients les compétences nécessaires pour mieux vivre avec leur traitement. Ils deviennent capables d'informer plus précocement l'équipe soignante des atteintes neurologiques pour en anticiper le développement.

La complémentarité de ces travaux donne du sens au projet dans son ensemble. Actuellement, le versant analytique de l'étude LIPIDOXA est en cours de réalisation et la séance d'éducation thérapeutique, animée mensuellement, s'inscrit dans une dynamique d'amélioration continue de la prise en charge du patient.

MOTS CLES :

Oxaliplatine, Neurotoxicité, Neuropathie périphérique, Pharmacologie, Recherche clinique, Education Thérapeutique du Patient